

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА РОССИИ

На правах рукописи

ВИЛЬНИЦ

Алла Ароновна

ГНОЙНЫЕ МЕНИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ,
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

14.01.09 - инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор
Наталья Викторовна Скрипченко

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики, патогенеза, классификации и терапии гнойных менингитов у детей	16
1.2. Анатомо-физиологические особенности нервной системы у детей, определяющие риск осложненного течения.....	54
1.3. Клинико-патогенетические и патоморфологические аспекты интракраниальных осложнений гнойных менингитов.....	57
1.4. Последствия гнойных менингитов у детей.....	70
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	73
2.1. Объект наблюдения	73
2.2. Методы исследования	82
2.2.1. Клинико-неврологический мониторинг.....	82
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	83
2.2.3. Функциональные и лучевые методы исследования	90
2.2.4. Статистические методы обработки данных.....	95
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ	96
3.1. Структура гнойных менингитов детей, динамика летальности за период 1990-2017 гг.....	96
3.2. Клиническая характеристика гнойных менингитов.....	100
3.3. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика интракраниальных осложнений гнойных менингитов.....	129
3.4. Исходы гнойных менингитов у детей	162
ГЛАВА 4. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ.....	167
4.1. Нейровизуализация интракраниальных осложнений	167
4.2. Функциональные методы исследования	180

4.3. Алгоритмы дифференцированной тактики диагностики неврологических осложнений при бактериальных гнойных менингитах у детей с помощью нейровизуализационных и функциональных методов	187
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕЗ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ.....	192
5.1. Характеристика эндотелиальной дисфункции в зависимости от этиологии, тяжести и исходов гнойных менингитов у детей.....	192
5.2. Гемостазиологические особенности при гнойных менингитах, протекающих с интракраниальными осложнениями.....	195
5.3. Характеристика веществ низкой и средней молекулярной массы в крови, белков острой фазы воспаления, цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости, мозгоспецифического белка S100 в цереброспинальной жидкости при гнойных менингитах у детей, протекающих с интракраниальными осложнениями.....	203
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ.....	212
6.1. Клинические аспекты прогнозирования характера течения и исходов гнойных менингитов.....	212
6.2. Лабораторные критерии прогноза варианта течения и исходов гнойных менингитов у детей.....	215
6.3. Прогнозирование характера течения и исходов гнойных менингитов у детей по данным функциональной диагностики.....	217
ГЛАВА 7. ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.....	218
7.1. Принципы антибактериальной и гормональной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах.....	218
7.2. Оптимизация патогенетической терапии гнойных менингитов у детей.....	225
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	241
ВЫВОДЫ.....	276
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	279
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	281
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	314
ПРИЛОЖЕНИЯ (справочные).....	318

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гнойные менингиты (ГМ) составляют значительную часть (20-30%) в структуре нейроинфекций у детей и актуальность их изучения обусловлена тяжестью течения, высокой частотой инвалидизирующих последствий и летальных исходов (8-39%) [90; 93; 94; 118; 194; 230; 274; 305]. Когнитивные, психо-эмоциональные, сенсорные и двигательные нарушения выявляются у 1,5-40% переболевших спустя годы после перенесенного гнойного менингита, резко ухудшая качество жизни переболевших и их семей [114; 115; 118; 220; 306; 350; 373]. Основную группу риска по осложненному течению ГМ составляют дети раннего возраста и подростки, что связано с возрастными анатомо-физиологическими особенностями. [45; 56; 90; 93; 255; 376]. Отсутствие специфической симптоматики, «классических» менингеальных симптомов у детей, особенно первых месяцев жизни затрудняет своевременную диагностику ГМ, приводя к недооценке тяжести состояния ребенка и несвоевременному проведению адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания [42; 46; 90; 102; 105]. Интракраниальные осложнения различной степени тяжести, являющиеся основной причиной осложненного течения гнойных менингитов у детей, могут возникать в различные сроки заболевания, и наблюдаются в 40-60% случаев, что связано как с объективными факторами, обусловленными особенностями биологических взаимодействий между микро- и макроорганизмами, так и субъективными -социальными и ятрогенными причинами, такими как поздняя диагностика, недооценка тяжести состояния, неадекватная терапия [115; 118; 119; 171; 181; 182; 273; 365]. Схожесть клинических проявлений различных по морфологическому субстрату интракраниальных осложнений диктует необходимость проведения нейровизуализационного обследования, среди которых, в выявлении структурных нарушений, связанных с ГМ, наибольшую информативность имеют методы нейромиджа экспертного класса - КТ и МРТ [101; 224; 238; 276; 293; 316]. Между тем, у пациентов, находящихся в

критическом состоянии с нестабильной гемодинамикой, проведение данных исследований сопряжено с высоким риском прогрессирования полиорганной недостаточности, что обосновывает необходимость поиска оптимальных методов неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений безопасных для данной категории больных. В настоящее время, для выявления интракраниальных осложнений ГМ, оценки динамики церебрального кровотока и функциональной активности корковых структур применяются различные ультразвуковые и функциональные методы диагностики, такие как ЭЭГ, доплерография, НСГ [34; 93; 292; 311; 356]. Показана перспективность исследования вызванных потенциалов (ВП) различной модальности в диагностике и мониторинге интрацеребральных процессов при демиелинизирующих, дегенеративных, дисметаболических и сосудистых заболеваниях ЦНС [23]. Между тем, использование ВП при ГМ ограничены оценкой состояния слухового анализатора, роль их в раннем выявлении других неврологических осложнений ГМ, в прогнозировании течения и исходов заболевания не изучена. Для своевременного выявления интракраниальных осложнений ГМ и мониторинга интракраниальной ситуации на фоне проводимой терапии, необходимо дальнейшее совершенствование неинвазивных методов диагностики, которые позволили бы проводить исследование вне зависимости от тяжести состояния пациента непосредственно в палате ОРИТ.

В терапии ГМ общепризнана роль антибиотиков, однако, учитывая многофакторность патогенеза заболевания для улучшения исходов, уменьшения выраженности церебральных нарушений, не менее важна патогенетическая терапия, совершенствование которой, требует поиска оптимальных методов дезинтоксикации и иммунокоррекции, средств нейропротективного и ноотропного действия [90; 93; 126; 128].

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность данной работы.

Степень разработанности темы исследования

Большую роль в изучении эпидемиологии, клинических особенностей, патогенеза, патоморфологии гнойных менингитов и их осложнений внесли многие отечественные и зарубежные ученые. [9; 17; 49; 54; 61; 62; 68; 70; 71; 72; 75; 80; 85; 88; 90; 91; 93; 117; 119; 128; 132; 144; 154; 158; 159; 166; 186; 178; 207; 243; 251; 302; 315]. Однако, несмотря на проводимые исследования различных аспектов ГМ, сохраняется большое количество не решенных вопросов в отношении факторов, определяющих особенности течения заболевания, развития интракраниальных осложнений. Работы, посвященные диагностике ИКО ГМ у детей, в подавляющем большинстве случаев рассматривают изолированно какой-либо один из нейровизуализационных либо функциональных методов [14; 15; 23; 26; 34; 38; 93; 94; 125; 129; 131; 141; 152; 163; 164; 177; 189; 195; 199; 209; 223; 264; 316]. Между тем, достоверно диагностировать ИКО, прогнозировать особенности течения и исходов ГМ не позволяет ни один из перечисленных методов, что диктует необходимость разработки комплексной диагностики ИКО ГМ у детей.

Дискуссионными остаются вопросы терапии ГМ и их осложнений. Нет единого представления о длительности антибактериальной терапии при менингитах различной этиологии, о критериях отмены антибактериальной терапии, в том числе, при длительно сохраняющемся плеоцитозе. Крайне разноречивы данные об эффективности различных методов патогенетической терапии [20; 122; 126; 136; 138; 139; 145; 146; 162; 196; 203; 232; 256; 267; 268; 287; 294; 299; 357; 373; 402]. Различны мнения о средствах и методах церебропротекции, целесообразности проведения ноотропной и нейротрофической терапии при ГМ [1; 13; 90; 93; 94; 128].

Таким образом, несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных различным аспектам гнойных менингитов у детей, до настоящего времени многие вопросы, остаются не решенными.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику и тактику ведения интракраниальных осложнений при гнойных менингитах у детей, путем комплексного клинико-лабораторного мониторинга и оптимизации терапии для снижения летальности и улучшения исходов.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую структуру гнойных менингитов у детей за период 1990-2017 гг., клинические проявления и исходы в зависимости от возраста и этиологии заболевания.
2. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности интракраниальных осложнений гнойных менингитов.
3. Оценить значимость нейровизуализационных и функциональных методов в диагностике интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей.
4. Разработать алгоритм комплексной нейровизуализационной и функциональной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей.
5. Уточнить патогенез интракраниальных осложнений гнойных менингитов.
6. Определить прогностические критерии течения и исходов гнойных менингитов у детей.
7. Оптимизировать терапевтическую тактику гнойных менингитов у детей.

Научная новизна исследования

Впервые за период 1990-2017 гг. определена структура и частота интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге в зависимости от возраста, этиологии заболевания, преморбидного фона.

Впервые установлены критерии осложненного течения и исходов гнойных менингитов у детей в зависимости от сроков и места первичной госпитализации, преморбидного фона, клинической симптоматики, наличия конкретного интракраниального осложнения. Для осложненного течения: госпитализация в непрофильный стационар, поздние сроки госпитализации; наличие судорог в стационаре; для летального исхода - наличие отека головного мозга, септического шока и инсульта; для формирования эпилепсии – перенесенный инсульт и отек головного мозга; для сенсоневральной тугоухости – возраст, перенесенная ОРВИ, инсульт.

Впервые, в связи с отсутствием специфичности в клинико-лабораторных проявлениях, различных по морфологическому субстрату интракраниальных осложнений, обоснована необходимость обязательного комплексного нейровизуализационного, нейрофункционального и лабораторного мониторинга у детей с гнойными менингитами для диагностики, уточнения характера и прогноза течения заболевания.

Впервые при гнойных менингитах у детей установлена значимость УЗИ-мониторинга диаметра зрительного нерва для динамического наблюдения за внутричерепной гипертензией, метода акустических стволовых вызванных потенциалов не только для выявления сенсоневральной тугоухости, но и для прогнозирования течения и исходов гнойных менингитов.

Впервые разработан алгоритм неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей с применением в качестве скринингового обследования комбинации ультразвуковых методов – нейросонографии, ультразвукового исследования зрительного нерва,

транскраниальной доплерографии и метода функциональной диагностики - исследования акустических стволовых вызванных потенциалов.

Впервые уточнены особенности патогенеза осложненного течения гнойных менингитов связанные, как с генетической предрасположенностью к протромботическим сдвигам, так и с непосредственным поражением интракраниальных сосудов, высоким уровнем эндогенной интоксикации, длительным сохранением белков острой фазы воспаления в цереброспинальной жидкости.

Впервые, для оптимизации лечения гнойных менингитов у детей, научно обоснована необходимость включения методов экстракорпоральной гемокоррекции с сорбцией эндотоксина при заболеваниях, осложненных рефрактерным септическим шоком, применение рекомбинантного интерлейкина 2 (rIL2) при осложненном течении, последовательного назначения средств антиоксидантного, метаболического, эндотелийпротективного и ноотропного действия, способствующих ускорению купирования основных патологических синдромов и улучшению исходов.

Впервые научно обоснована необходимость осуществления диспансерного наблюдения у всех детей, перенесших гнойные менингиты в возрасте до 3-х лет, вне зависимости от исхода на момент выписки из стационара, сроком не менее 3-х лет, с обязательным наблюдением невролога и логопеда, с учетом выявленных тяжелых речевых расстройств у 2,2% переболевших, к 6-7 годам жизни (vs 0,1-1% в популяции детей данного возраста, $p \leq 0,5$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования, положения, выводы и предложения, содержащиеся в работе, являются основой для совершенствования диагностики и лечения детей с гнойными менингитами, сопровождающимися интракраниальными осложнениями, оптимизации диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

На основании 28-летнего наблюдения за 1789 детьми с гнойными менингитами определены ранние предикторы неблагоприятных исходов и осложненного течения, связанные с развитием интракраниальных осложнений: организационные мероприятия - сроки госпитализации - 2-е и более суток от момента заболевания, первичная госпитализация в непрофильные стационары; преморбидный фон - ранний возраст пациентов; клинические проявления - изменение уровня сознания, судороги; лабораторные показатели - превышение коэффициента эндогенной интоксикации $0,65 \pm 0,05$ у.е. в крови, наличие в ЦСЖ S100+ клеток на 1-3 день болезни, превышение доли CD31+ клеток более 0,5% от общего клеточного состава ликвора.

Установлена связь развития синдрома полиорганной недостаточности у детей с гнойными менингитами с генетической склонностью к тромбофилии.

Применение разработанных алгоритмов неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей позволяет минимизировать риски дестабилизации в состоянии больного.

Усовершенствована патогенетическая терапия с включением методов экстракорпоральной гемокоррекции с сорбцией липополисахарида, препаратов с эндотелийпротективным, нейрометаболическим, ноотропным действием, позволяющих сократить сроки купирования основных патологических клинико-лабораторных синдромов и улучшить исходы заболевания.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов.

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием фундаментальных, клинических, инструментальных, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, бактериологических, иммуноцитохимических, иммунологических, патобиохимических,

морфологических, ультразвуковых, нейровизуализационных, нейрофункциональных, статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Характер течения гнойных менингитов у детей определяется как возрастом, преморбидным фоном ребенка и этиологией заболевания, так и организационно-терапевтическими мероприятиями. Основными предикторами осложненного течения ГМ являются: клинические - наличие судорог, нарушение сознания, септический шок; лабораторные – обнаружение в цереброспинальной жидкости S100+ клеток и более 0,5% от общего клеточного состава CD31+ клеток; превышение более $0,65 \pm 0,05$ у.е. коэффициента эндогенной интоксикации в крови; отсутствие III-V пиков при исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов; терапевтические – позднее начало и неадекватная этиопатогенетическая терапия.

2. В патогенезе гнойных менингитов у детей важную роль играют повреждение эндотелия, гемостазиологические, патобиохимические, иммунные нарушения, выраженность и продолжительность которых определяет развитие и характер интракраниальных осложнений.

3. У детей с гнойными менингитами осложненное течение, обусловленное развитием полиорганной недостаточности, связано с наследственной предрасположенностью: наличием гомозиготного состояния по гену TPA Del/Del, аллелю 4G гена PAI-1, гетерозиготному носительству аллеля 455A гена FI-B и гена TNF α , генетические варианты которых, ассоциированы с протромботическими нарушениями.

4. В связи со схожестью клинических проявлений различных по морфологическому субстрату интракраниальных осложнений, отсутствие специфических изменений при первичном стандартном лабораторном обследовании, обоснованным является проведение комплексного лабораторного,

нейровизуализационного и нейрофункционального мониторинга для уточнения характера, прогноза течения и исходов гнойных менингитов у детей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборок пациентов, обследованных современными высокоинформативными, валидными, однозначно интерпретируемыми методами, применением адекватных статистических методов оценки научных данных, полученных в ходе исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований и их адекватной статистической обработкой.

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на международных, национальных конгрессах, симпозиумах, научно-практических конференциях: Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика», 2009-2018; Балтийском конгрессе по детской неврологии, 2014-2018, Санкт-Петербург; X съезде неврологов, Нижний Новгород, 2012; II международном форуме «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт», Санкт-Петербург, 2012; Всероссийских НПК «Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов», Москва, 2004, 2008, 2012, 2018; Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2016, 2017, 2018; Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», 2014, 2017, 2018; V Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», Санкт-Петербург, 2013; НПК «Менингококковая инфекция и бактериальные менингиты у детей», Санкт-Петербург, 2009-2017, Всероссийской НПК с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения»;

Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», Санкт-Петербург, 2013; Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2010,2013,2014; Российской школе по детской неврологии и смежным специальностям, 2014; НПК «Нейроинфекции у детей», 2014; Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, Санкт-Петербург, 2016; Российской НПК «Актуальные проблемы инфекционной патологии», Санкт-Петербург, 2017; Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием, 2014-2018; 3-й Всероссийской НПК «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», Сочи, 2016; European Congress of Clinical Microbiology & Infectious, Коппенгаген, 2015; European Society for Pediatric Infectious Diseases, Лейпциг, 2015, Брайтон, 2016, Мадрид, 2017; НПК «Нейроинфекции у детей – междисциплинарная проблема», 2017; Конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», 2017; Всероссийской НПК «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций», Санкт-Петербург, 2017; Российской НПК «Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы», Санкт-Петербург, 2018; XVII Всероссийском конгрессе «Скорая медицинская помощь – 2018», Санкт-Петербург; V Всероссийской НПК с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови», Санкт-Петербург, 2018.

По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работы, из них 28 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; получено 2 патента на изобретение.

Внедрение результатов исследований в практику

Полученные данные использованы при формировании клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Менингококковая инфекция у детей»

(2015), клинических рекомендации (протоколов) по оказанию скорой медицинской помощи при генерализованной менингококковой инфекции у детей, для врачей бригад «Скорой помощи» (2015), клинических рекомендации по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей (2014), руководств для врачей: «Гнойные менингиты у детей» (2017), «Менингококковая инфекция у детей» (2015), медицинских и учебных пособий для врачей «Возрастные аспекты бактериальных гнойных менингитов у детей» (2012), «Бактериальные менингиты у детей» (2012), Национального руководства по неотложной педиатрии (2019). Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», ДГКБ №9, г.Москвы, ГБУЗ «Самарская областная больница им. В.Д.Середавина», ГБУ № 6 г.Севастополя, ФГБОУ ВО «Северный государственный университет (Архангельск) МЗ России», Архангельскую областную детскую клиническую больницу им.П.Г.Выжлецова, КГАУЗ ВКБ №2 г.Владивостока, ОДКБ №2,г.Воронежа, РКИБ, г.Байконур, ФГБУЗ КБ№8 ФМБА России, г.Обнинска, БУЗВО «Вологодская областная инфекционная больница», ГБУЗ «Псковская городская больница №2». Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах, практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрического медицинского университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором выполнены постановки цели и задач исследования, определены объем и методы исследований, проведен обзор современной и иностранной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично осуществлял курирование большинства (более 80%) пациентов с гнойными менингитами с момента госпитализации, катamnестическое наблюдение за 142 реконвалесцентами, сбор и анализ данных лабораторного, нейровизуализационного и нейрофункционального обследований, составление базы данных, статистическую обработку и обобщение

результатов, написание текста диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, 8 выводов, 6 практических рекомендаций, списка литературы, включающего 402 источников (111 отечественных и 291 зарубежных). Работа иллюстрирована 71 таблицей, 64 рисунками, 11 выписками из историй болезни, 3 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты эпидемиологии, диагностики, патогенеза, классификации и терапии гнойных менингитов у детей.

Бактериальные гнойные менингиты распространены практически повсеместно, однако уровень заболеваемости варьирует в широких пределах в зависимости от региона. Традиционно высокая заболеваемость ГМ, особенно менингококковой этиологии, отмечается в странах субэкваториальной Африки, достигая 1000 на 100 тысяч населения в период эпидемий [213]. В странах Европы регистрируется более 20 000, в США от 2 до 10 на 100 тысяч населения ГМ ежегодно [144; 163; 173; 174; 283; 290; 369]. Основную часть больных с ГМ представляют дети первых лет жизни. Частота неонатальных менингитов в среднем составляет 1 на 1000 живорожденных (колебания 0,33-7,6‰ с максимальными показателями у недоношенных). У детей первых 5 лет жизни в постнеонатальном периоде, в странах Европы и Северной Америки до введения плановой иммунизации против основных возбудителей ГМ заболеваемость была схожей, составляя 2-17/100 тысяч при менингококковом менингите, 2-11/100 тысяч при пневмококковым и 18-64/100 тысяч при гемофильном менингите. Эффективная вакцинация против гемофильной инфекции b типа, внедренная во многих странах мира с 90-х лет прошлого столетия, позволила к настоящему времени минимизировать случаи инвазивной гемофильной инфекции, в т.ч. бактериальных менингитов, вызываемых *H. Influenzae b (Hib)*, достигнув показателей заболеваемости 0,65- 1-3/100 тысяч у детей до 5-и лет [132; 147; 226; 260; 269; 354; 388]. Единичные случаи ГМ регистрируются только у не вакцинированных или иммунокомпромированных пациентов, либо в случаях, вызванных гемофилами не относящимися к *Hib (Hie, Hia, Hif)* [388]. Менингококковая инфекция в странах Европы на сегодняшний день носит спорадический характер и основными возбудителями инвазивных форм МИ (ИМИ) являются серогруппы С и В, общая заболеваемость в Европейских

странах составляет 0,9/100 тыс.населения (от 0,3/100 тысяч в Италии до 2,9/100 тысяч в Ирландии). У детей заболеваемость значительно выше и составляет 16/100 тысяч у детей первого года жизни, 4,9/100 тысяч в возрасте от 1 до 5 лет. Снижение уровня заболеваемости ИМИ, вызванных серогруппой С отмечается в странах, где в период 2004-2014 гг. активно проводилась вакцинация против данного возбудителя [144; 253; 388]. Снижение на 80% заболеваемости неонатальными менингитами (НМ), вызванными *Streptococcus agalactiae* (в на долю которого приходится до 50% НМ) наблюдается в развитых странах, где проводится антибиотикопрофилактика стрептококковой инфекции группы В в родах [109; 120; 372]. Широкое использование вакцин против пневмококковой инфекции (7,10,13 валентными вакцинами) позволило снизить число заболеваний, вызываемых штаммами, входящими в состав вакцины, однако увеличился удельный вес случаев, вызываемых пневмококками, не входящими в состав вакцин, что объясняет отсутствие значимого снижения заболеваний пневмококковыми менингитами, несмотря на проводимую вакцинацию [25; 346].

В Российской Федерации, согласно данным Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РРЦ), на 2016 год общая заболеваемость ГМ составила 1,5 на 100 тысяч населения; заболеваемость у детей значительно выше, чем у взрослых, составляет 4,76/100 тысяч у детей до 14 лет и 9,38/100 тысяч у детей до 4-х летнего возраста. Однако, истинная заболеваемость, вероятнее всего, превышает данный показатель. Обязательной регистрации в РФ подлежат только случаи менингококковой инфекции, статистический учет ГМ другой этиологии осуществляется лишь в отдельных регионах России. Кроме того, в статистику, осуществляемую РРЦ, не включаются случаи вторичных менингитов; далеко не всегда в отечественных стационарах регистрируются случаи неонатальных менингитов, особенно в ситуациях, когда основным диагнозом выносится неонатальный сепсис. По данным РРЦ на 2016 год, из числа этиологически расшифрованных 1107 случаев ГМ 40,2% были вызваны менингококками, 28,4% пневмококками, 11,4% гемофильной палочкой, 20,1% - прочими возбудителями [66].

Этиология ГМ зависит от преморбидного фона, вакцинального анамнеза и возраста пациента. В периоде новорожденности возбудители ГМ идентичны причинам неонатального сепсиса. При развитии заболевания в первые 72 часа после рождения имеет место вертикальный путь заражения и основными патогенами являются: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*. Возникновение ГМ после 3-го дня жизни чаще обусловлено внутригоспитальной флорой и вызываются *Staphylococcus aureus*, *E coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Group B Streptococcus* [52; 200; 207; 269; 264]. В возрасте от 1 месяца до 5 лет более 90% ГМ вызываются тремя основными возбудителями: *N.meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae b* типа. У детей старше 5 лет и взрослых, при отсутствии иммунокомпроментации, наиболее актуальны *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на множество исследований, до настоящего времени, нет убедительного объяснения тому факту, что именно на долю 3-х возбудителей *N.meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae b* типа приходится подавляющее большинство случаев ГМ.

Причиной вторичных менингитов, связанных с ЛОР патологией, ЧМТ, дизрафиями ЦНС и нейрохирургическими вмешательствами чаще являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Один из предрасполагающих факторов в развитии ГМ - ранний возраст пациентов, особенностью которых, является отсутствие специфического иммунитета к инкапсулированным патогенам, вызывающих инвазивные инфекции [155; 186; 204; 320]. С врожденным дефектом в системе комплемента связаны повторные случаи менингококковых менингитов; аспления, серповидно-клеточная анемия ассоциированы с заболеваниями, вызванными *Str.pneumoniae*, иммуносупрессивная терапия, Т-клеточный иммунодефицит с риском развития листериозных менингитов.

Являясь одной из наиболее тяжелых нейроинфекций, ГМ характеризуется высокой летальностью, варьирующей в экономически развитых странах, в зависимости от этиологии и возрастной когорты, в пределах 10-20%. В странах с

низким уровнем экономики летальность от ГМ может достигать 70% [274; 305; 378]. При НМ общая летальность составляет 10-13%, достигая 25% у глубоко недоношенных [200].

В России, по данным РРЦ за 2016 год, общая летальность от ГМ составила 14%. Максимальные показатели летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции наблюдались у детей раннего возраста (19-21%), подростков (22%) и лиц старше 65 лет. Для менингитов не менингококковой природы летальность у детей была максимальной (10%) в возрасте до 1 года и у пожилых, достигая 32%.

Различной степени тяжести нарушения в психоневрологическом статусе отмечаются у 40-60% переболевших, ухудшая качество их жизни, нарушая социальную адаптацию и являясь тяжелым обременением для семьи.

Несмотря на эффективные программы вакцинации и химиопрофилактики, общую тенденцию к снижению заболеваемости ГМ, менингиты повсеместно сохраняют актуальность. В экономически развитых странах, на первый план выходят неонатальные менингиты, часто обусловленные нозокомиальной мультирезистентной флорой. Большое количество публикаций посвящено увеличению в различных странах мира частоты заболеваний, вызванных гиперинвазивными клонами менингококков с/г W (11 сиквенс тип), отличающихся высокой летальностью и «не типичным» для ИМИ дебютом [27; 55; 73; 149; 247; 302; 369]. Рост заболеваемости менингококковой инфекцией, вызванной с/г C, сопровождающийся высокой летальностью в ряде стран Африки, регистрируется сегодня на фоне проведенной масштабной вакцинации против *N.meningitidis* A серогруппы.. Нет значимого снижения заболеваемости пневмококковыми менингитами. Растет число публикаций о гемофильных менингитах не *b* серогрупп [147; 258; 317; 346; 360; 389].

Необходимость постоянного мониторинга эпидемиологической ситуации не только в РФ но и в мире, связана с миграцией широких слоев населения, риском заносов гиперинвазивных штаммов возбудителей, способных спровоцировать эпидемический подъем заболеваемости ГМ (в первую очередь

это актуально в отношении менингококковой инфекции), кроме того знание эпидемиологических особенностей в возрастном аспекте обязательный фактор для выбора оптимальной антибактериальной терапии, которая, при подозрении на ГМ должна быть начата в течение часа после поступления в стационар [35, 67; 90; 143; 163; 164; 365; 373; 374].

1.1.2. Современные возможности диагностики и терапии гнойных менингитов

1.1.2.1. Клиническая диагностика интракраниальных осложнений гнойных менингитов.

Изменение уровня сознания, очаговая неврологическая симптоматика: симптом Кушинга, парадоксальное дыхание, судороги (особенно фокальное) – проявления интракраниальных осложнений ГМ; схожая клиническая симптоматика может быть проявлением различных по морфологическому субстрату осложнений (Таблица 1.1), точная диагностика конкретного осложнения во многих случаях не возможна без привлечения дополнительных функциональных и нейровизуализационных методов.

Таблица 1.1 - Опорные клинические признаки интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей.

Осложнение	Клиника
ОГМ	Изменение уровня сознания, изменение зрачковых рефлексов, синдром Кушинга. При прогрессировании – дислокационный синдром судороги ±, СНСАДГ ±, очаговая неврологическая симптоматика ±, патологический тип дыхания, не стабильная гемодинамика.
СДВ	Гипертермия > 38,5 °C / адекватной АБТ; рецидив ↑t° после ее снижения на 3-5 день терапии; локальные судороги, гемипарез; уплотнение в области большого родничка при отсутствии его пульсации. при развитии дислокационного синдрома - угнетение сознания
Эмпиема	Длительная гипертермия. Неврологические и общемозговые нарушения выражены более грубо, чем у больных с СДВ.

Осложнение	Клиника
Энцефалит абсцесс	Возобновление лихорадки проявление ССВР Нарастание ВЧГ, у детей грудного возраста напряжение и вздутие большого родничка; общемозговая симптоматика ; очаговая неврологическая симптоматика, судороги
Инсульт	Появление очаговой неврологической симптоматики на фоне менингеального и общемозгового синдрома. В острый период это может проявляться фокальными эпилептическими приступами, психомоторным возбуждением, развитием моно- и гемипареза.
Вентрикулит эпендиматит	Нарастающее расстройство сознания, нарушение мышечного тонуса по типу децеребрационной ригидности, судороги, эпилептический статус, прогрессирующая кахексия; температура тела чаще повышенная.
Окклюзионная ГЦ	Субфебрилитет \pm , признаки прогрессирования ВЧГ, инсомния, обильные срыгивания, повторная рвота, нарастание расстройств сознания, судороги, спастический тетрапарез, паралича взора вверх; увеличение окружности головы.
СНТ	Отсутствие безусловно-рефлекторных реакций (мигательный и зрачковый рефлексы) на звуки разной интенсивности; изменение поведенческих реакций
ПНПКС	Наличие сепсиса, ПОН, ССВР Снижение мышечного тонуса, глубоких рефлексов (вне медикаментозной седации), мышечная слабость, сложность отлучения от ИВЛ после исключения причин, обусловленных патологией сердца и легких

Наиболее частым осложнением ГМ является ОГМ [18; 49; 56; 68; 69; 70; 72; 75; 94; 119; 163; 167; 188; 203; 230; 243; 290; 296; 333]. Диагностика отека головного мозга основана на принципах клинической оценки комплекса показателей, характеризующих уровень сознания, выявления очаговых неврологических симптомов, признаков нарушений центральной регуляции гемодинамики и дыхания. Фактором риска развития ОГМ либо одного из симптомов вовлечения в патологический процесс ствола мозга является наличие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона также могут быть признакам ОГМ (гипонатриемией (менее 130 ммоль/л), гипоосмолярностью

плазмы (более 260 мосмоль/ л, повышением удельного веса мочи), способствующего задержке жидкости в организме. Тяжесть нарушения сознания и соответственно тяжесть отека мозга оценивается по шкале Глазго (для детей до 5 лет и для детей старше 5 лет и взрослых). Общая балльная оценка позволяет говорить о глубине комы, при этом 15 баллов - соответствует нормальному уровню сознания, а 0 баллов – смерти мозга. Однако, уровень расстройства сознания и отек мозга по шкале Глазго можно оценить лишь приблизительно, кроме того, использование шкалы на фоне медикаментозной седации не информативно [134; 180; 210]. Прогрессирование ОГМ приводит к развитию дислокационного синдрома. Ранним симптомом височно-тенториального вклинения при дислокации базальных височных отделов, крючка гиппокампа через вырезку в намете мозжечка является нарастающее психомоторное возбуждение, расширение зрачка и отсутствие зрачковых реакций со стороны вклинения; вслед за этим развивается полная офтальмоплегия и контралатеральный гемипарез, обусловленный сдавлением ножки мозга. Нарушение сознания наступает внезапно, вследствие поражения восходящей активирующей ретикулярной системы. Сдавление сосудов ствола мозга, задней мозговой артерии в ряде случаев сопровождаются геморрагическим инфарктом задних отделов височной доли и в стволе мозга. Центральное (транстенториальное) вклинение происходит в ростро-каудальном направлении со смещением вещества мозга (таламус, гипоталамус, базальные ядра) через вырезку намета мозжечка и сдавлением среднего мозга и Сильвиева водопровода, последующим смещением миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие. Неврологическая симптоматика определяется стадией вклинения. Диэнцефальная стадия характеризуется наличием прогрессирующей сонливости, зевотой, или резким возбуждением, тахикардией, тахипноэ с периодическими глубокими вздохами. Признаками мезэнцефальной стадии является появление очаговой симптоматики на фоне угнетения сознания: атаксии, поражения n.abducens, появление страбизма (одно-или двустороннее), патологические пирамидные симптомы; прогрессирование сопровождается горизонтальной

офтальмоплегией и тетрапарезом. Патологическое дыхание с эпизодами апноэ, нестабильная гемодинамика – признаки поражения продолговатого мозга. При сверхостром течении ГМ может развиваться комбинированное вклинение, сочетающее признаки височно-тенториального и центрального вклинений. При ГМ, осложненных подфальксным вклинением, поясная извилина образует грыжевое выпячивание под серповидный отросток ТМО за счет бокового смещения гемисферы большого мозга в полости черепа. Возникающее при этом поражением нижнемедиальной части лобной доли, приводит к развитию одностороннего или двухстороннего нижнего пареза, абулии [18; 19; 70; 90; 93-95; 160; 283; 287; 333].

В детском возрасте развитие синдромов вклинения при ГМ, происходит настолько быстро, что клиническую стадийность развития симптомов проследить невозможно. В основе развития синдромов вклинения лежат факторы, обуславливающие прогрессирование ОГМ, осложнения (инфаркты с большой площадью поражения паренхимы, субдуральный выпот, абсцессы) [62; 64; 75; 94; 171; 243; 362; 371].

Длительный субфебрилитет, возобновление лихорадки на 3-5 день от начала терапии могут быть первыми признаками формирующегося СДВ. Клинические проявления субдурального выпота у больного с ГМ зависят от его локализации и величины. Нарастание объема субдурального скопления, приводящее к компримированию подлежащих тканей мозга может проявляться позиционностью головы (поворотом в сторону выпота), контралатеральным выпоту гемипарезом, судорогами. Прогрессирование СДВ может сопровождаться угрозой дислокации церебральных структур [94; 243; 358; 362].

Клиника церебрального инсульта (чаще ишемического) возникает при тромбозе поверхностных вен, васкулитов/васкулопатий в различных церебральных сосудах. Клинические проявления зависят от локализации поражения и площади и объема церебрального поражения [47; 107; 137; 175; 197; 211; 217; 225; 318; 348; 366].

Формирование абсцессов может происходить в различных областях мозга,

чаще в зонах локальной ишемии или некроза, при вторичных менингитах, обусловленных гнойными процессами в ЛОР-органах, наиболее частой локализацией абсцессов являются лобные и височные доли мозга. Клинические проявления абсцесса, как правило, не специфичны. Заподозрить осложнение у пациента с ГМ возможно при наличии ухудшения общего самочувствия и состояния после периода клинического улучшения на 2-3 неделе от начала терапии. Эпизоды гипертермии, признаки нарастающей ВЧГ, сопровождающиеся общемозговой симптоматикой, рвота, признаки застоя на глазном дне - показания к экстренному проведению дополнительной диагностики для исключения абсцесса. Очаговой неврологической симптоматики может не выявляться [161; 204; 243; 249; 307; 318; 335]

Схожая симптоматика, сопровождающаяся длительным сохранением или нарастанием менингеальных симптомов, может наблюдаться при эмпиеме. При отсутствии своевременной диагностики и санации гнойного очага, как в случае абсцесса, риск летального исхода крайне высок [371; 394].

Развитие вендрикулита сопровождается нарастающим угнетением сознания, вплоть до комы, формированием разгибательных контрактур ног и сгибательных - рук, горметонией, застойными изменениями на глазном дне сочетающихся с гипертермией, судорогами [86; 94; 95; 243; 273; 284; 306; 371].

Окклюзионная гидроцефалия характеризуется прогрессирующими признаками внутричерепной гипертензии: частыми срыгиваниями, рвотой, инсомнией, выбуханием большого родничка, расширением поверхностных вен головы у детей первого года жизни; при поздней диагностике - расхождением швов черепа. У детей старше года отмечается рвота, головная боль, выявляются застойные явления на глазном дне. Окклюзионный криз сопровождается выраженными вегетативными нарушениями - бледностью кожных покровов, брадикардией [137].

Нарушение слуха могут возникать в любые сроки ГМ. При сохранном сознании ребенок старше 3-х лет может пожаловаться на снижение слуха, косвенным признаком нарушений явится отсутствие реакции на громкие звуки,

необходимость повторения вопросов при обращении к ребенку, находящемуся в ясном сознании. Наличие СНТ у детей раннего возраста можно заподозрить по изменению рефлекторных реакций – отсутствию мигательного рефлекса на громкий звук, поворота головы в сторону звукового раздражителя, отсутствию реакции на манипуляции, происходящие вне зоны видимости ребенка. К сожалению, диагностика СНТ часто запаздывает, что связано как с недооценкой рисков возникновения данного осложнения, так и с невозможностью проведения адекватного обследования у детей, находящихся на ИВЛ, при отсутствии необходимого оборудования [187; 229; 235; 257].

1.1.2.2 Методы нейровизуализации в диагностике неврологических осложнений гнойных менингитов

Экспертными методами нейровизуализации в диагностике осложнений ГМ являются КТ и МРТ головного мозга. Применение данных методов рекомендовано в случаях осложненного течения заболевания, у пациентов с фоновым иммунодефицитным состоянием, предшествующей ГМ неврологической патологии, стойком очаговом неврологическом дефиците, длительных судорогах. Всем пациентам с подозрением на ГМ с вышеперечисленной симптоматикой проведение нейровизуализационного исследования рекомендовано до выполнения диагностический ЛП [121; 199; 223; 164].

Учитывая возможности каждого из методов, предпочтение при подозрении на ГМ, большинством авторов, отдается МРТ. Проведение исследования с включением T1-взвешенного изображения (ВИ) в сагитальной и коронарной плоскостях, T2-ВИ и Pd аксиальной плоскости позволяют выявить большинство патологических изменений в церебральных структурах. Контрастное усиление дает возможность судить об активности процесса. КТ головного мозга имеет преимущество перед МРТ при необходимости исключения вторичной природы ГМ, для оценки состояния костных структур костей черепа и состояния придаточных пазух носа. Диагностика венозных тромбозов в острой фазе возможна при проведении КТ, тогда как МРТ позволяет выявить изменения только

при проведении МР-венографии [194, 228, 237, 275, 292, 317]. При всей ценности данных, получаемых с помощью КТ и МРТ, применение их невозможно у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Отсутствие портативных установок КТ/МРТ не позволяет осуществлять исследование у реанимационных больных, кроме того, проведение МРТ у пациентов, находящихся на ИВЛ требует наличия специальной дыхательной аппаратуры. Необходимость медикаментозной седации при проведении исследования у детей раннего возраста или пациентов с нарушениями поведения/сознания, не позволяет использовать данные методы для динамического мониторинга интракраниальных изменений в процессе заболевания. В связи с этим, для скрининговой оценки и мониторинга интратекального состояния, диагностики неврологических осложнений при ГМ широкое применение получили ультразвуковые методы исследования. Метод нейросонографии (НСГ) вошел в стандарт обследования при ГМ у детей раннего возраста. Безопасность, быстрота и эффективность данного метода позволяют использовать его при любой тяжести заболевания; современная аппаратура обеспечивает возможность обследования, непосредственно, у постели больного, в палатах ОРИТ [34; 38; 195]. Изучению интракраниальных изменений при ГМ посвящены многие работы; в ходе многочисленных исследований установлено, что в первые дни ГМ воспаление мягких мозговых оболочек (ММО) выявляются в 24%-90% случаев в виде утолщения и повышения яркости борозд [34; 129; 177; 195; 311; 351; 397]. Наружная гидроцефалия формируется в 1,7%-33,3%. В 26-59% случаев наблюдается вентрикулодилатация боковых желудочков. У 30%-56% детей с ГМ ультразвуковая картина мозга и оболочек не отличается от нормы. УЗ-признаки осложнений ГМ чаще наблюдаются при пневмококковой (57,2%) и бактериально-грибковой (45,4%) этиологии. УЗ-признаки ОГМ в 32,4%- 66% случаев выявляются с первых дней болезни: характерным является диффузное повышение эхогенности мозга с нарушением дифференцировки серого и белого вещества и приобретение изображением «печеночного» рисунка, сужение ликворсодержащих пространств по конвексу полушарий. Деформация очертаний базальных цистерн и ствола мозга, сужение и исчезновение щели Биша в

горизонтальной плоскости, и большой затылочной цистерны с деформацией формы червя мозжечка – признаки дислокационного синдрома [14; 15; 93; 129, 177; 209; 272].

Вентрикулит может развиваться в те же сроки, что и ОГМ; при НСГ выявляется утолщение и повышение эхогенности эпендимы, выстилающей полость боковых желудочков (эпендиматит), наличие спаек и перемычек в просвете желудочков. УЗ-картина инсульта характеризуется локальным повышением яркости паренхимы мозга, очаговым изменением архитектоники паренхимы, ступенчатостью рисунка борозд и извилин [14; 93; 129; 177; 209; 272]. Начальные УЗ-симптомы формирования наружной и появление внутренней гидроцефалии при НСГ могут выявляться с 3-4 суток пребывания в стационаре [34; 93]. Первые признаки развития окклюзии ликворопроводящих путей могут регистрироваться с второй недели заболевания; окклюзия, наиболее часто, формируется на уровне Сильвиева водопровода, отверстий Лушка и Мажанди [34; 90; 129; 177; 209; 272].

Формирование СДВ при НСГ у детей раннего возраста выявляется на 5-14 день болезни в 5% - 33% случаев. Признаками СДВ является увеличение размеров диастаза кость-мозг, появление анэхогенного содержимого в проекции субарахноидального пространства, феномена пограничного усиления сигнала на границе сред – жидкостного содержимого субдурального пространства и соединительнотканых структур мозговых оболочек, отсутствие кровотока в проекции выпота по данным цветового дуплексного картирования [34; 90; 129; 177; 209; 272].

УЗ-диагностика энцефалита на ранних стадиях формирования затруднена тем, что очаг изоэхогенен, прогрессирование нарушений приводит к появлению гиперэхогенных очагов неправильной формы разных размеров и локализации в паренхиме головного мозга с нарушением архитектоники рисунка борозд и извилин. На поздних стадиях при формировании абсцесса локализуется гиперэхогенное образование с четкими контурами без признаков кровотока по ЦДК, при больших размерах может иметь место смещение срединных структур в

противоположное от абсцесса сторону [38; 209; 272].

Одним из редких осложнений ГМ является пневмоцефалия, характеризующаяся появлением множества гиперэхогенных включений в толще мозговой паренхимы по типу «хвоста кометы». Пневмоцефалия преимущественно вызывается Грам-отрицательными микроорганизмами и развивается в результате образования газовых пузырьков в результате гниения внутриклеточных белков и разложения глюкозы [310].

Методы НСГ позволяют осуществлять раннюю диагностику ОГМ, дислокационного синдрома, выявлять признаки очагового поражения мозговой паренхимы, мониторировать процессы формирования СДВ, окклюзионной гидроцефалии, оценивать динамику интракраниальных изменений на фоне терапии. Ограничением метода является снижение информативности у детей старшего возраста (при закрытом большом родничке), наличие «немых» зон. Для усиления информативности метода необходимо использовать различные датчики, используя сочетание нескольких ультразвуковых режимов.

1.1.2.3. Ультразвуковые методы в диагностике внутричерепной гипертензии

Диагностика ВЧГ при нейроинфекционной патологии исключает возможность применения инвазивных методов. Косвенно о состоянии ВЧГ можно говорить по результатам исследования мозгового кровотока. Диагностика ВЧГ проводится с использованием методов транскраниальной доплерографии (ТКДГ), позволяющей определять скорость кровотока в артериях основания мозга, оценивать функционирование механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Для оценки ВЧГ с помощью ТКДГ используются различные расчетные методы, одни из которых основаны на расчете пульсационного индекса (PI), учитывающего отношение разницы систолической и диастолической к средней скорости кровотока, другие основаны на расчете церебрального перфузионного давления [151; 141; 183; 380; 400]. Существуют различные модели математического расчета ВЧД [152; 236; 347]. К сожалению, все предлагаемые

методы обладают низкой специфичностью, учитывая широкий индивидуальный диапазон исследуемых показателей в норме, большие колебания в зависимости от применяемой тактики терапии, различные технические возможности используемой аппаратуры. Диагностическую ценность ТКДГ/ТКДС при использовании какого-то одного из предлагаемых расчетных методов для выявления ВЧГ, некоторыми исследователями ставится под сомнение [131; 189]. При нейроинфекционной патологии расчетные методы ТКДГ/ТКДС в отношении диагностики ВЧГ не получили широкого применения, однако использование их необходимо для оценки динамики изменений церебрального кровотока; регистрация ревербирующего характера кровотока является одним из предикторных факторов прогнозирования летального исхода.

В нейрохирургической практике для неинвазивной оценки ВЧГ в последние годы широкое применение получил метод УЗИ зрительного нерва. Проведенные исследования выявили прямую корреляцию между шириной зрительного нерва и степенью ВЧГ; аналогичные выводы были получены при проведении метаанализа, при котором сравнивались методы УЗИ зрительного нерва с различными инвазивными методиками оценки ВЧГ у взрослых пациентов с травматической и нетравматической нейрохирургической патологией [277; 330; 359]. По заключению большинства исследователей УЗИ зрительного нерва с оценкой его ширины может быть полезен для мониторинга ВЧГ у пациентов в случаях, когда проведение инвазивных методик противопоказано [157; 245; 262; 330; 340; 359]. Сообщений о применении данного метода и его эффективности в мониторинге ВЧГ у детей с инфекционными заболеваниями мы не нашли. По нашему мнению, необходимо проводить исследования по установлению ценности данного метода у детей с различной патологией, учитывая потенциальную пользу применения неинвазивных методов оценки ВЧГ в педиатрической практике.

Косвенную оценку состояния ВЧГ по изменению церебрального кровотока позволяет проводить метод церебральной оксиметрии. Церебральная оксиметрия (ЦО) – неинвазивный метод, позволяющий визуализировать кислородный статус головного мозга, оценивать тканевое насыщение мозга кислородом. С помощью

ЦО возможен круглосуточный мониторинг кислородного статуса головного мозга у больных с ОГМ, при состояниях, сопровождающихся тканевой гипоперфузией и гипоксией (септический, гиповолемический шоки, ЧМТ, перинатальная гипоксия) [26; 51; 322; 356]. Погрешности исследования могут быть связаны с расположением датчиков в областях придаточных (лобных) пазух носа, с недостаточно плотным их прилеганием; ряд авторов высказывает предположение о возможном снижении точности измерения сатурации при критическом повышении ВЧД, что связано с нарушением венозного оттока из полости черепа и развитием вазогенного ОГМ. Относительным ограничением ЦО является наличие индивидуальных изменений уровней хромофоров, в связи с этим наибольшая практическая значимость метода заключается в мониторинговании изменений показателей [288; 322; 356].

Анализ литературы показал, что на настоящий момент не существует универсального метода диагностики ВЧГ/ОГМ. В условиях невозможности проведения инвазивного обследования пациентов с бактериальными нейроинфекциями, достоверные данные возможно получить только при комбинировании комплекса различных методов с учетом специфичности и достоверности каждого из них. Для своевременной диагностики состояний сопровождающихся ВЧГ/ОГМ, мониторингования интракраниальной ситуации у педиатрической когорты пациентов с инфекционной патологией необходима разработка оптимальных диагностических алгоритмов с использованием портативного, легко эксплуатируемого оборудования, позволяющего проводить прикроватное исследование при любом состоянии тяжести пациента.

1.1.2.4. Функциональные методы в диагностике интракраниальных осложнений гнойных менингитов

Для оценки биоэлектрической активности мозга, состояния проводящих путей центральной и периферической нервной системы у пациентов с неврологическими нарушениями широкое применение нашли различные электрофункциональные методики. Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) в

клинической практике используется с 30-х годов XX века, и нашел широкое применение в различных отраслях медицины (неврология, психиатрия, анестезиология). Особое место ЭЭГ занимает в эпилептологии, где, несмотря на развитие современных медицинских технологий, проведение ЭЭГ является обязательным условием для диагностики заболевания. При ГМ в остром периоде ЭЭГ проводится всем больным с судорогами, в периоде ранней реконвалесценции в стандарт обследование входит проведение ЭЭГ всем детям для определения тактики дальнейшего диспансерного наблюдения. Существенным ограничением использования данного метода у пациентов с тяжелыми ГМ является медикаментозная седация, изменяющая показатели БЭА, большое количество артефактов, обусловленное работающей реанимационной аппаратурой. ЭЭГ позволяет оценивать прежде всего корковые нарушения, для оценки состояния проводящих путей ЦНС методом выбора является исследование различных вызванных потенциалов (зрительных, слуховых, соматосенсорных), среди которых при ГМ наиболее часто используются акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) для диагностики слуховых нарушений [22; 44]. Исследования показали, что повышение порогов появления пиков АСВП, либо их отсутствие у больных ГМ, достоверно коррелируют с развитием сенсоневральной тугоухости [187; 229; 257; 281; 336]. По данным литературы, при ГМ изменения АСВП выявляются в 20-46% и при отсутствии слуховых нарушений: снижение амплитуд основных пиков и удлинение интервала I-V у больных с тяжелыми формами по-видимому связаны с тяжелыми метаболическими изменениями в стволовых структурах на фоне ОГМ [125; 187]. Проведение исследования АСВП в динамике течения ГМ позволяет контролировать изменения биоэлектрической активности проводящих систем, проводить косвенную оценку эффективности лечения, входит в стандарт обследования всех детей, перенесших ГМ [44; 66; 90; 229; 281]. Значение данного метода для прогнозирования формирования психо-неврологического дефицита у реконвалесцентов ГМ требует изучения. Подобных исследований в доступной нам литературе мы не нашли.

1.1.2.5. Современные подходы к лабораторной диагностике осложненного течения гнойных менингитов у детей

Ликворологические исследования – обязательное условие для постановки диагноза ГМ. Рутинные методы, входящие в стандарт обследования включают оценку ликворного давления, исследование клеточного состава ЦСЖ с подсчетом общего количества форменных элементов, определение уровней белка, глюкозы, натрия и хлоридов. Обязательным условием является бактериологические исследования с использованием культуральных и некультуральных (ПЦР, РАЛ) методов. «Классические» ликворологические изменения при ГМ включают нейтрофильный плеоцитоз (по данным Agueda S. (2013) cut-off составляет >321 нейтрофила/мл; Se80,6%, Sp81,4%), повышение уровня белка более 1г/л, гипогликорахия. Между тем, по нашему опыту и по данным литературы 10-15% пациентов не имеют в ЦСЖ подобных изменений. Сложности в проведении дифференциальной диагностики возникают у детей, рожденных ранее гестационного срока, иммунокомпромированных пациентов, в случаях, когда люмбальная пункция выполняется на фоне проводимой более 48 часов АБТ, либо исследования выполняются в первые часы от начала менингита и изменения в ЦСЖ не успевают принять типичный гнойный характер [90; 184; 270; 368]. Большое количество работ посвящено поиску лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов. [71, 96, 97; 101; 113; 143; 203; 208; 221; 266; 313; 319; 326; 355; 363]. Среди предлагаемых способов – методы оценки свободнорадикального статуса методом хемилюминисценции, определение уровня СРБ [81; 98]. В работе Алексеевой Л.А. (2010) выявлено, что при бактериальных гнойных менингитах достоверно, по сравнению с вирусными менингитами и энцефалитами увеличены концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа 2-макроглобулина, гаптоглобина [4].

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительно более высоких концентрациях и в ЦСЖ и в сыворотке крови показателей цитокинов, среди которых наиболее значимы изменения ИЛ-1 и ИЛ-6 уровни которых при ГМ, значительно выше, чем при вирусных менингитах, что предлагается

использовать для скрининговой оценки характера заболевания [301; 334; 367; 398]. Большое внимание уделяется определению уровня лактата в ЦСЖ, повышение которого наблюдается при различных патологических процессах в ЦНС (черепно-мозговой травме, отеке-набухании головного мозга, ГМ, инсульте). Высокий уровень лактата при ГМ, превышающий норму (1,2–2,1 ммоль/л) в 2-10 раза, обусловлен несколькими факторами: с одной стороны, активностью возбудителя, с другой – ишемическими процессами в случае развития ОГМ; в отличие от показателей уровня глюкозы, лактат ЦСЖ менее зависим от концентрации в сыворотке крови. При всей ценности метода для дифференциальной диагностики и для косвенного суждения о тяжести интратекальных изменений, максимальную информативность исследование лактата в ЦСЖ имеет только в первые сутки заболевания, до проведения антибактериальной терапии [18; 73; 169; 190; 221; 252]. Учитывая, что при осложненных формах ГМ проведение ЛП в первые несколько суток бывает противопоказано, исследование уровня лактата теряет свою актуальность.

В случаях, когда проведение ЛП в дебюте ГМ противопоказано, бактериальная природа заболевания может быть установлена при помощи определения уровня прокальцитонина (ПКТ), концентрация ПКТ более 0,1 нг/мл свидетельствует о тяжелой бактериальной инфекции и при наличии клинических признаков менингита, позволяет диагностировать его бактериальную природу [21; 32; 61; 179; 212; 232; 379; 384]. Выраженность эндогенной интоксикации, оцениваемая с помощью определения средних молекул в плазме крови, также выше при тяжелых бактериальных инфекциях по сравнению с заболеваниями вирусной природы [63; 74; 76].

Ряд показателей, используемых для проведения дифференциальной диагностики природы менингита используются и в качестве прогностических маркеров тяжести заболевания. Согласно данным, полученным Barichello T. (2013) одним из самых ранних биомаркеров поражения головного мозга при бактериальных менингитах является ИЛ-1 β . Многочисленные работы указывают на наличие корреляции между тяжестью ГМ и концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6 в

крови и ЦСЖ детей с ГМ [27; 28; 128; 334; 338]. По мнению ряда авторов, определение в ЦСЖ уровня ИЛ-8 для прогнозирования тяжести ГМ более информативно, чем показатели СРБ. В ходе проведенных исследований было установлено, что концентрация ИЛ-8 при ГМ любой этиологии коррелирует с плеоцитозом, выраженностью общеинфекционного синдрома, степенью тяжести ГМ, максимальные уровни ИЛ8 наиболее часто отмечались при ГМ и ПМ. Подавляя продукцию TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 способствует снижению риска нейронального повреждения, в экспериментальных работах было показано, что низкие уровни данного цитокина м.б. причиной формирования тяжелого неврологического дефицита, обусловленного гибелью нейронов [25; 146; 165; 198; 328; 339; 367]. Roine I. (2014) установлен риск летального исхода с высокими уровнями в ЦСЖ матрикс-металлопротеиназы -9 (MMP-9 >940 ng/mL) и корреляция с осложненным течением при повышении в ликворе концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназы-1; схожие результаты в отношении прогностической значимости уровней MMP-9 были получены Baranger K.(2014) [126, 339].

Острый воспалительный процесс при ГМ сопровождается резким увеличением концентрации различных БОФ в субарахноидальном пространстве, что связано как с поступлением их из крови в условиях повышенной проницаемости ГЭБ, так и с интратекальным синтезом. Интратекально могут синтезироваться иммуноглобулины классов Ig A, Ig M и Ig G, сходные с сывороточными и белки, характерные только для ЦНС(основной белок миелина, белок S-100, тау-протеины), появление которых в ЦСЖ свидетельствует о деструктивном процессе непосредственно в церебральных структурах [28; 57; 99; 224; 239; 398].

В ходе проведенных исследований была установлена связь концентрации альфа 2-макроглобулина в ЦСЖ с тяжестью воспаления мозговой ткани при бактериальных гнойных менингитах у детей [4; 5; 233].

Большое внимание уделяется цитологическому изучению ЦСЖ - клеточным реакциям ЦСЖ при различных вариантах течения ГМ. В работах

М.Н.Сорокиной, А.С. Пафифовой (1993) было показано, что определенные прогнозы в отношении особенностей течения ГМ можно строить по срокам клеточного «перекреста»: при благоприятном течении он происходит на 5-6 сутки от начала терапии, приобретая смешанный характер с преобладанием мононуклеаров и появлением макрофагов; при осложненном, нейтрофильный плеоцитоз сохраняется значительно дольше, клеточный перекрест происходит на 9-10 сутки и позже [80; 94]. В отличие от благоприятного течения, при котором к 9-10 дню ЦСЖ приобретает лимфоцитарный характер, осложненное течение характеризуется длительным (3-4 недели) сохранением смешанного плеоцитоза со значительным количеством макрофагов. По мнению Сорокиной М.Н.(2003), выявленные варианты клеточных реакций при разном течении ГМ отражают варианты иммунного ответа: появление клеток моноцитарно-макрофагального звена в острый период ГМ способствует скорейшей санации, тогда как длительное нахождение их в ЦСЖ при осложненном течении может указывать на несостоятельность интратекального иммунного. К сожалению, далеко не во всех случаях, оценивая вариант клеточной реакции можно достоверно предсказывать особенности течения и прогнозировать осложнения ГМ. Кроме того, даже в случаях констатации осложненного течения для оптимизации терапевтических мероприятий необходимо понимать, какие именно структуры вовлечены в патологический процесс [94; 95].

Обязательным компонентом воспалительного процесса при ГМ является вовлечение сосудов с развитием васкулитов, васкулопатий, вследствие которых могут развиваться инсульты [49; 62; 72; 75; 85; 211; 217]. Определенную информацию о степени эндотелиального поражения ГМ дает метод определения ДЭЦ в крови, уровень которых в норме составляет 2-4кл/мкл, но при этом невозможно разграничить какие именно сосуды вовлечены в патологический процесс интра- или экстрацеребральные [54; 83; 219]. Пилипенко В.В. (2011) для прижизненного определения степени поражения церебральных сосудов при ГМ у взрослых пациентов предложил использовать индекс ДЭЦ, используя отношение числа ДЭЦ (в 100 мкл) в дебюте ГМ и при контрольном исследовании через 7-10 дней

терапии [85]. К сожалению, данный метод не всегда применим при осложненном течении ГМ у детей в связи с наличием противопоказаний из-за угрозы дислокационного синдрома.

Эндотелиальная дисфункция практически всегда сопровождается изменениями в системе гемостаза. Одним из показателей тромбообразования является продукт распада фибрина – Д-димер, повышение которого наблюдается при различных патологических состояниях - кровоизлияниях, ДВС-синдроме, тромбозах, тромбозах и пр. Оценка уровня Д-димера позволяет диагностировать ситуации, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием, мониторировать эффективность проводимой терапии [20; 72].

Возможности диагностики значительно расширились с внедрением в практику иммуноцитохимических методов. Использование моноклональных антител при ликворологических исследованиях позволяет дифференцировать различные клетки ЦСЖ. Маркером эндотелиального повреждения являются эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, конституционально экспрессирующие маркер клеточной дифференцировки CD31 [338]. Маркером непосредственного повреждения мозговой ткани является выявление S100-позитивных клеток, которые конституционально экспрессируются только в клетках нейрогенного происхождения [91; 99; 224; 239].

Несмотря на значение белков острой фазы в сохранении интраклеточного гомеостаза и борьбе с инфекционным возбудителем, сведения об их участии в нейроинфекционном процессе немногочисленны. Возможно, адекватная секреция и взаимодействие цитокинов и белков острой фазы способны обеспечить своевременную санацию интраклеточного пространства. Необходимо определение новых лабораторных диапазонов ЦСЖ при различных вариантах течения патологического процесса, что может способствовать улучшению диагностики и прогноза нейроинфекционных заболеваний, своевременной коррекции терапии, снижению инвалидизации и летальности.

Поиск лабораторных маркеров осложненного течения ГМ происходит параллельно с изучением различных аспектов патогенеза заболевания. Большое внимание уделяется выявлению наследственных генетических факторов, связанных с тяжелым течением бактериальных инфекций и приверженностью к определенной этиологии заболевания. Исследуется значение наследственных полиморфизмов, связанных с синтезом цитокинов и различных эффекторных молекул, участвующих в воспалительных процессах. Выявленные мутации в группе Toll-подобных рецепторов, участвующих в распознавании патогенов, связывают с уровнем восприимчивости к той или иной инфекции, так было установлено, что в случае TLR-4 одни мутации, увеличивают восприимчивость к инфекциям по отношению к грамотрицательным бактериям, другие связаны с повышенным риском септического шока и летальности у детей. В настоящий момент изучено множество полиморфизмов в генах про- и противовоспалительных цитокинов, играющих ключевые роли в развитии воспаления. Единичные полиморфизмы в гене TNF- α (-238, -308 и -376) связывают с риском развития септического шока и летальностью, полиморфизм в промоторной зоне IL1 β с неблагоприятными исходами менингококковой инфекции. Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению роли полиморфизма провоспалительных цитокинов в патогенезе сепсиса, ДВС-синдрома и ПОНа, однако результаты этих исследований весьма противоречивы. Наиболее клинически значимыми и хорошо изученными являются аллельные варианты, обусловленные однонуклеотидными заменами в регуляторной области соответствующих генов (IL-1 β T-31C, IL-1 β C-511T, IL-6 G-174C, TNF- α G-308A) и приводящие к их усиленной экспрессии. Учитывая роль ДВС-синдрома в развитии полиорганной недостаточности, большое внимание уделяется изучению факторов, участвующих в гемостатических процессах. Разные аллельные изоформы каждого фактора ассоциированы с различным уровнем продукции соответствующего белка, в частности, установлено, что нуклеотидная замена “-455G/A” в гене β -субъединицы фактора I (F1-B) сопровождается повышением его экспрессии. Наличие полиморфизма Thr312Ala

в α -субъединице фибриногена (FI-A) опосредует изменение толщины волокон фибриновых нитей и пористости образуемого тромба, обуславливая его устойчивость к фибринолизу у взрослых. Важнейшими биологическими регуляторами фибринолитической активности плазмы крови являются белки тканевого активатора плазминогена (ТРА) и ингибитора активаторов плазминогена 1 типа (РАI-1). Мутация в гене ТРА (311 п.н. Ins/Del) изменяет скорость секреции этого белка клетками эндотелия; снижение экспрессии гена ТРА происходит под действием провоспалительного цитокина IL-1b. Роль полиморфизма гена ТРА в развитии других тромбогеморрагических расстройств, в том числе, ДВС-синдрома остается пока невыясненной. Снижение активности фибринолиза связано с наследственным полиморфизмом “4G/5G” в 5'-нетранслируемой области РАI-1, который связан с инсерцией или делецией гуанина в позиции “-675”. В эксперименте *in vitro* было показано, что аллели “4G” и “5G” по-разному отвечают на стимуляцию интерлейкином-1. Ряд исследований выявил прогностическое значение генотипа “РАI-1 4G/4G” для тяжелого течения ДВС-синдрома у взрослых, ассоциацию с развитием ДВС-синдрома при менингококковой инфекции и септического шока у при ГМ у детей. Можно предположить, что, развитие гипофибринолиза вследствие увеличения продукции РАI-1 является одним из важнейших патогенетических механизмов ДВС-синдрома и ассоциированной с ним ПОН [40; 89; 112; 176; 212; 252; 255; 279; 334; 345; 375; 386; 393; 395].

На сегодняшний день нет данных о влиянии полиморфизмов гена FI-A, опосредующего изменение толщины фибриновых волокон, фактора XIII, играющего важную роль в стабилизации сгустка, на характер течения и прогноз ДВС-синдрома у детей, о роли определенных генотипов РАI-1 в развитии полиорганной недостаточности при генерализованных бактериальных инфекциях, в т.ч. при ГМ, у детей, что требует проведения дальнейших исследований для установления групп риска по осложненному течению заболевания.

При всем разнообразии методов, предлагаемых для лабораторной диагностики осложненного течения ГМ, на сегодняшний день ни один из них сам по себе не может быть использован в качестве достоверного теста, в прогнозировании течения заболевания. Дальнейшее углубленное изучение патогенеза ГМ с сопоставлением с клиническими проявлениями необходимо для выявления новых факторов, способствующих в дальнейшем совершенствованию своевременной диагностики тяжелых форм и осложненного течения болезни.

1.1.3. Антибактериальная терапия при осложненном течении гнойных менингитов

Патогенез ГМ определяет направления терапии. Краеугольным камнем считается адекватная антибактериальная терапия (АБТ), при отсутствии которой летальность приближается к 100%, а задержка увеличивает риск осложненного течения [17; 27; 35; 67; 72; 90; 120; 128; 144; 162; 174; 278; 285; 308; 313; 329; 335; 348; 361; 370]. Согласно последним рекомендациям ESCMID от 2016 года, в стационаре эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата в первые 60 мин с момента госпитализации больного даже в тех случаях, когда немедленное ликворологическое подтверждение диагноза не представляется возможным [144; 162; 172; 241; 285; 329; 348; 373]. Между тем, как показывают экспериментальные исследования, терапевтическое «окно» при ГМ закрывается настолько стремительно, что в ряде случаев, даже при начале терапии в максимально ранние сроки, не удастся предотвратить развитие осложнений [167; 179; 244; 248; 264; 268; 296]. Кроме того, большинство препаратов, используемых при лечении ГМ обладают бактериолитическим действием, приводя при первых введениях, к резкому выбросу БАВ, оказывающих токсическое действие, усугубляющих иммунопатологические процессы в экстра- и интратекальном пространстве. Минимизировать негативные эффекты АБТ, уменьшить выраженность и объем повреждения невозможно без комбинирования АБП со средствами патогенетической (в англоязычной литературе -adjunctive therapy) терапии. Подходы к выбору эмпирической терапии ГМ для пациентов различных

возрастных категорий и ее коррекции при верификации возбудителя хорошо известны и практически не претерпевают изменений в последние годы. Стартовая терапия определяется возрастными особенностями пациента, преморбидным фоном, вакцинальным анамнезом, региональными особенностями актуальных возбудителей ГМ [90; 93; 94; 174; 162; 201; 308; 351; 352; 361; 374]. Основные проблемы в выборе АБП и способе его введения возникают в случаях ГМ, вызванных возбудителями, устойчивыми к используемым антибиотикам, необходимостью использования препаратов с низкой проницаемостью через ГЭБ и в ситуациях, сопровождающихся нарушением церебральной перфузии: в случаях некупируемого ОГМ, в связи с невозможностью обеспечения терапевтической концентрации антибиотиков в зоне гнойного воспаления. Наличие ревербирующего кровотока у пациентов с ОГМ объясняет сохранение гнойных наложений на ММО в случаях, окончившихся летально, невзирая на проводимую эффективную «in vitro» АБТ. К сожалению, приходится признать, что на сегодняшний день, в подобных ситуациях терапевтические возможности крайне ограничены и исход практически всегда предопределен. При наличии ИКО, выбор антибиотика определяется не столько конкретным осложнением, сколько периодом заболевания, с учетом факта снижения проницаемости ГЭБ по мере уменьшения выраженности воспаления, совместимости одновременно применяемых препаратов. В ряде случаев, при неэффективности системного применения антибиотика либо с целью снижения токсических реакций, связанных с необходимостью введения высоких доз препарата, используют интратекальное (эндолюмбальное либо интравентрикулярное) введение; в большинстве случаев к данному способу прибегают при ГМ вызванных мультирезистентной флорой у пациентов с осложнениями нейрохирургических вмешательств [11; 111; 140; 205; 234; 242; 271; 320; 377; 399]. Для уменьшения риска травмирования церебральных структур прибегают к установке специальных силиконовых катетеров либо резервуаров, позволяющих проводить многократное введение препарата без риска провоцирования внутричерепных кровоизлияний и травмирования церебральных структур. Следует отметить, что тактика интратекального введения препаратов

претерпела значительные изменения и в последние годы рассматривается как терапия отчаяния, учитывая вероятность тяжелых осложнений и побочных эффектов при интратекальном использовании АБТ (Таблица 1.2) [155; 242; 263; 284; 351]. Комбинация современных антибактериальных препаратов в большинстве случаев позволяет добиться санации ЦСЖ консервативным путем.

Таблица 1.2 - Антибиотики, вводимые интратекально при гнойных менингитах для достижения терапевтических концентраций в цереброспинальной жидкости[#]

Антибиотик	Доза, кратность	Побочное действие/нежелательные явления
Gentamycin	5 мг - 1/24 час	Снижение слуха, судороги, плеоцитоз
Tobramycin	5 мг - 1/24 час	
Amucacin	30 мг - 1/24 час	
Streptomycin	1 мг/кг-24-48 час	Снижение слуха, судороги, радикулит, поперечный миелит, параплегия
Vancomycin	5–20 мг - 1 раз/24 час	Снижение слуха
Daptomycin	5-10 мг - 1/ 72 час	Лихорадка
Amphotericin B	0,1-0,5 мг - 1 р/24 час	Тремор, паркинсонизм, лихорадка
Colistin (Polimixin E)	10 мг - 1/ 24-48 час	Реактивные менингиты, вентрикулиты

[#] С использованием [242,370].

Использование высоких, порой субтоксических, доз антибиотиков у детей, особенно первых лет жизни сопровождается большим числом как экстра-, так и интракраниальных осложнений. Из экстракраниальных осложнений доминируют нарушения со стороны ЖКТ - антибиотик ассоциированная диарея, явления псевдохолилитиаза, чаще связанных с длительным введением цефтриаксона [60]. Церебральные осложнения могут быть связаны с развитием антибиотик-ассоциированной энцефалопатии (ААЭ), которая у детей чаще всего обусловлена применением пенициллинов и цефалоспоринов III поколения и через несколько дней от начала терапии может проявиться развитием судорог и/или миоклониями; токсическое воздействие высоких доз хлорамфеникола может привести к развитию оптиконеурита [133; 365; 377; 396]. Вероятность ААЭ часто

недооценивается и, возникшую симптоматику, связывают с осложнениями переносимого менингита. Кроме того, высокие дозы ряда АБП вызывают асептическое воспаление в оболочках, поддерживая длительное сохранение плеоцитоза.

Несмотря на приводимые в различных клинических рекомендациях средние сроки продолжительности АБТ при ГМ различной этиологии, уровень доказательности этих рекомендаций оценивается, как «С», т.е. должен расцениваться как мнение экспертов. Согласно существующим рекомендациям, сроки АБТ при ММ составляют 7 суток, при ГМ 7-10, ПМ-14 суток, при ГМ, вызванном *L.monocytogenes* 21, *Streptococcus B*, Грамм-отрицательными энтеробактериями, синегнойной палочкой – 21 день, при неуточненной этиологии ГМ у детей первых 3-х месяцев жизни -14, старше -10 дней. Между тем, двойное слепое рандомизированное исследование Е.Molyneux с коллегами (2011), проводившими сравнение эффективности 5-и и 10- дневного курса терапии у более чем 1000 детей в возрасте от 2-х месяцев до 18 лет с ГМ, не выявило достоверных различий в частоте рецидивов и осложнений при заболеваниях, вызванных *N.meningitidis*, *Str.pneumoniae* *H.influenzae b* типа. По заключению исследователей, при гладком течении ГМ, вызванных основными актуальными возбудителями, 5-и дневный курс АБТ является достаточным [293].

Нет единой точки зрения на необходимо-достаточную продолжительность курса АБТ при ГМ с длительно сохраняющимся смешанным или мононуклеарным плеоцитозом, который может носить характер медикаментозно-опосредованного асептического менингита, не связанного с первичным инфектом. Проблема оптимизации продолжительности курса АБТ требует поиска решений для уменьшения риска осложнений, связанных применяемыми препаратами.

1.1.4. Патогенетическая терапия при осложненном течении гнойных менингитов.

Патогенетическая терапия предусматривает проведение мероприятий, направленных на купирование локального воспалительного процесса в интратекальном пространстве, системного воспаления, на борьбу с отеком головного мозга и ВЧГ, на профилактику вторичных церебральных повреждений.

Предпосылками к включению в терапию в качестве противовоспалительных средств кортикостероидов (КС) послужили данные экспериментальных исследований на моделях ГМ у животных. Как было показано в экспериментах, системные КС уменьшали проницаемость ГЭБ, способствовали нормализации клеточных мембран, ингибировали синтез простагландинов и других биологически активных веществ. Использование КС способствовало уменьшению выраженности воспаления в субарахноидальном пространстве и улучшению исходов. Между тем, споры о целесообразности применения КС при гнойном процессе и их эффективность при ГМ не утихают до настоящего времени [196; 216; 316; 324; 325; 327]. Кокхрановский метанализ, основанный на изучении многочисленных рандомизированных клинических исследований по применению КС при ГМ показал, что в целом, применение гормонов не влияет на летальность, однако способствует снижению частоты неврологических осложнений и нарушений слуха в исходах. При рассмотрении эффективности гормональной терапии в различных по этиологии и возрасту подгруппах было уточнено, что применение КС способствует снижению летальности и частоты нарушений слуха от пневмококковых менингитов у взрослых, не влияя на исходы при ГМ другой этиологии. У детей, применение дексаметазона уменьшает частоту развития сенсоневральной тугоухости при гемофильных менингитах [145]. Анализ эффективности применения КС при ГМ в различных регионах мира показал, что положительные эффекты при их применении отмечены только в экономически развитых странах, тогда как в странах с низким экономическим уровнем положительного влияния на исходы заболевания не наблюдалось. К настоящему времени есть сведения об одном рандомизированном (не плацебо-

контролируемом) исследовании использования дексаметазона при неонатальных ГМ, которое не выявило каких-либо положительных эффектов при его назначении на особенности течения и исходы заболевания. Учитывая отсутствие достоверных сведений о пользе КС в данной группе пациентов, их применение в лечении неонатальных менингитов не рекомендовано [168].

В большинстве руководств, рассматривающих терапию ГМ, указывается на необходимость введения гормонов до либо одновременно с началом АБТ, исходя из существующих представлений о том, что введение КС направлено на уменьшение воспалительной реакции, провоцируемой бактериолитическим действием антибиотиков [268; 373]. В развитых странах, применение КС рекомендовано в схеме стартовой терапии при подозрении на ГМ. Однако, до настоящего момента нет точного ответа, в какие именно сроки после первого введения антибиотика, применение гормонов может способствовать купированию воспалительной реакции, а когда введение их становится бесполезным либо даже вредным. По мнению экспертов ESCMID (2016г) введение КС в сроки после 4-х часов от начала антибактериальной терапии не целесообразно [144; 145].

Из современных КС, в терапии ГМ наиболее широко используется дексаметазон, который применяется в/в, в разовой дозе у детей - 0,15 мг/кг, у взрослых 10 мг – 4 раза в сутки. Возможно использование альтернативной схемы: 2-х дневный курс дексаметазона, дважды в сутки с интервалом 12 часов в дозе 0,4 мг/кг/сут [284]. Мнения специалистов в отношении целесообразности продолжения гормональной терапии при менингитах, вызванных иной, нежели пневмококковой или гемофильной этиологии разнятся [216]. Большинство авторов склоняется в пользу прекращения введения гормонов при установленной менингококковой этиологии менингита, однако единого мнения по этому поводу не сформировано, и ряд специалистов настаивает на проведении курса дексаметазона (4-х дневного) вне зависимости от этиологии заболевания [144; 373].

При назначении КС следует учитывать тот факт, что на фоне их введения снижается проницаемость ГЭБ для ряда антибактериальных препаратов, что

может требовать медикаментозной коррекции. Длительное применение кортикостероидов у больных с ГМ может приводить к иммуносупрессии, вызывать развитие вторичных бактериальных осложнений, способствовать активации вирусных инфекций [136; 169; 196; 315; 325].

Другим средством, которое может рассматриваться в качестве патогенетического, является пентоксифиллин. Пентоксифиллин, относится к группе синтетических ксантинов; является ингибитором фосфодиэстеразы, уменьшает эндотоксин-индуцированное высвобождение TNF- α и IL-1. Проведенные исследования показали, что включение пентоксифиллина в схему терапии неонатального сепсиса, способствовало уменьшению летальности и не выявило каких-либо серьезных нежелательных явлений при его применении [214, 353]. К сожалению, препарат, широко используемый в терапии детей с ГМ и тяжелыми септическими состояниями в прошлые годы, в настоящее время запрещен к применению до 18 лет и может назначаться лишь «of label» в исключительных случаях по решению группы экспертов.

Терапия ВЧГ при ГМ подразумевает не только медикаментозное лечение. К неспецифическим мероприятиям, которые способствуют снижению ВЧГ, относятся: укладка с приподнятой на 15-30° головой, фиксированной в срединном положении (для оптимизации венозного оттока от полости черепа); адекватная седация и обезболивание (для профилактики повышения внутригрудного и внутрибрюшного давления); борьба с гипертермией (для снижения церебральной гиперемии и снижения энергетических затрат мозга) [70; 90; 94].

К препаратам, традиционно применяемым в терапии ГМ, для снижения ВЧГ и купирования ОГМ относятся диуретики, в первую очередь осмодиуретики. (Таблица 1.3)

Таблица 1.3 - Дегидратационные препараты, используемые при терапии гнойных менингитов у детей#

Препарат	Эффект	Побочное действие
Маннитол (15% р-р)	Дегидратация мозга за счет гиперосмоляльности плазмы, переход воды в сосудистое русло, снижение вязкости крови, транзиторное увеличение мозгового кровотока	Синдром «отдачи», риск развития ОПН, коагулопатии
NaCl 3% раствор	Повышает осмолярность плазмы, стимулируя переход воды в сосудистое русло, не вызывает с-м отдачи	Риск ОПН; при исходной гипонатриемии – риск развития pontинного миелинолиза
Глицерол 10% р-р	Повышает осмолярность плазмы, обеспечивая дегидратирующий эффект. Не проникает через ГЭБ, не вызывает феномена отдачи; уменьшает риск развития СНТ, невр. дефицита у детей	Редко, с осторожностью при почечной недостаточности *У взрослых при ГМ не рекомендован
Ацетазоламид	Ингибирует карбоангидразу в проксимальных канальцах почек и ЦНС, уменьшает образование угольной кислоты, снижает реабсорбцию ионов Na^+ , K^+ , бикарбоната, снижает продукцию спинно-мозговой жидкости, уменьшает внутричерепное давление	Нарушает кислотно-основное состояние (КОС), вызывает метаболический ацидоз
Фуросемид	Угнетение реабсорбции Na^+ и Cl^- в проксимальных и дистальных участках извитых канальцев и в восходящих отделах петли Генле.	Снижение ОЦК, АД, ототоксичность

С использованием данных: [293, 325, 326]

Большое число зарубежных исследований посвящено эффектам глицерола, используемого в комбинации с различными препаратами (дексазон, парацетамол). Исследования проводились в различных географических зонах и возрастных группах. Результаты, полученные при проведении клинических исследований, значительно разнятся. По данным метаанализа, включающего данные четырех рандомизированных клинических исследований, осуществленного Wall E. с соавторами (2013), назначение глицерола при ГМ не влияло на снижение летальности, и формирование неврологического дефицита, однако в некоторых случаях уменьшало риск развития глухоты. [294; 326; 357; 381]. Положительных

эффектов при ГМ у взрослых от применения глицерола получено не было, более того в одном случае клиническое исследование пришлось прекратить из-за большей частоты летальных исходов [381].

В России, наиболее часто, «стартовым» раствором является маннитол, назначаемый у детей из расчета 0,25-0,5г/кг; препарат вводится практически струйно, с последующим назначением через 40-60 минут фуросемида для предотвращения rebound-эффекта (синдрома «отдачи»). Действие маннитола начинается через 10-20 мин и длится 4-6ч. При сохранении проявлений ОГМ и отсутствии противопоказаний (гипернатриемия, проявления почечной недостаточности) допустимы повторные введения маннитола до суточной дозы 1г/кг. Суточная доза маннитола у взрослых не должна превышать 140-180 г. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований по поводу применения маннитола при ГМ, на практике, максимальный эффект от его использования наблюдается при своевременном назначении на начальных стадиях ОГМ, до развития дислокационного синдрома. При применении маннитола, как и прочих осмодиуретиков, необходимо контролировать осмолярность [90; 93-95; 204; 333; 335]. Альтернативой может являться гипертонический раствор натрия хлорида, эффект которого сопоставим, а в ряде случаев более выражен, чем от введения маннитола [299]. Натрий хлорид используется в виде 3% раствора из расчета 0,1–2,0 мл/кг/час, доза подбирается методом титрования фармакологического эффекта под контролем осмолярности крови (поддерживая уровень 315-320мОсм/л).

Препаратом, направленным на снижение ВЧГ, обусловленной гиперпродукцией ликвора, при развитии гидроцефалии является ацетазоламид. [10; 84]. Механизм действия ацетазоламида связан с ингибированием карбоангидразы, в эндимиоцитах желудочков головного мозга, на уровне сосудистых сплетений. В зависимости от дозы препарата, выработка ЦСЖ снижается на 6–50%. Эффект блокирования активности карбоангидразы вызывает натрийбикарбонатный диурез, что снижает уровни бикарбоната в организме в целом и повышает концентрацию хлорида, приводя к компенсаторному

метаболическому ацидозу. Назначение ацетазоламида в острый период ГМ при выраженных явлениях ОГМ не показано, учитывая вероятность усугубления вторичных церебральных нарушений при нарастании ацидоза, вызванного его применением [10; 84; 90].

Одним из относительно новых препаратов, применяемых для лечения отека головного мозга различной этиологии, является L-лизина эсцинат. В результате предупреждения активации фосфолипазы A₂, высвобождения арахидоновой кислоты, и ингибирования адгезии нейтрофилов, он оказывает дозозависимое угнетение перекисного окисления липидов, стабилизирует сосудисто-тканевую проницаемость, оказывает потивоотечный и умеренный анальгезирующий эффект. Препарат нашел широкое применение в терапии различной патологии, сопровождающейся развитием отечных синдромов. В Белоруссии и на Украине L-лизина эсцинат назначается при клинических проявлениях ОГМ и взрослым и детям, старше года с догоспитального этапа. Препарат вводится только внутривенно, капельно, в 0,9% натрия хлорида. Рекомендуемые дозы у детей в возрасте 1-5 лет 0,22 мг/кг, 5-10 лет — 0,18 мг/кг, 10-14 лет — 0,15 мг/кг, старше 14 лет — 0,12 мг/кг. В Российской Федерации применение L-лизина эсцината у детей, к сожалению, не разрешено [90]. В случаях принятия коллегиального решения о назначении препарата «of label», следует учитывать особенности его взаимодействия с другими медикаментами. При сочетании с аминогликозидами увеличивается риск развития почечных осложнений. При одновременном назначении с цефалоспоридами возможны побочные эффекты, связанные с повышением в крови концентрации свободного эсцина. Одновременное назначение с антикоагулянтами должно осуществляться с динамическим контролем протромбинового индекса. В случаях принятия коллегиального решения о назначении препарата «of label», следует учитывать особенности его взаимодействия с другими медикаментами. При сочетании с аминогликозидами увеличивается риск развития почечных осложнений. При одновременном назначении с цефалоспоридами возможны побочные эффекты, связанные с повышением в крови концентрации свободного эсцина.

Одновременное назначение с антикоагулянтами должно осуществляться с динамическим контролем протромбинового индекса.

Среди не медикаментозных мероприятий, рассматриваются инвазивные способы снижения ВЧГ при ГМ (разнообразные варианты ликворных дренажей, краниотомия), однако рандомизированных исследований, касающихся данных методов терапии к настоящему моменту не проводилось, а имеющиеся в литературе данные касаются малочисленных когорт пациентов [111; 203; 206].

Учитывая наличие иммунопатологических механизмов в развитии тяжелых бактериальных инфекций, в т.ч. ГМ, и заболеваниях, сопровождающихся развитием сепсиса, иммунотерапию можно рассматривать в качестве патогенетической. Для поддержания гуморального звена иммунитета в отечественной и зарубежной литературе рекомендуется введение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Предпочтение отдается IgM, участвующим в процессах опсонизации и инактивации возбудителей, способствующих повышению бактерицидной активности фагоцитов. Использование ВВИГов, обогащенных IgM, в большей степени, чем при применении ВВИГов, содержащих только IgG уменьшает риск прогрессирования сепсиса и шока [41; 82; 262; 373]. Полноценных рандомизированных исследований по оценке эффектов ВВИГов у детей с ГМ в возрасте старше 1 месяца не проводилось, однако их введение уменьшало летальность в группе неонатальных менингитов.

В качестве патогенетического средства с иммунокорректирующей целью, в отечественной практике, более 10 лет используется рекомбинантный интерлейкин 2 (rIL2), доказавший эффективность в терапии тяжелых вирусных и бактериальных инфекции с затяжным течением, однако место его в лечении ГМ у детей в постнеонатальном периоде к настоящему моменту не уточнено [7; 43; 48; 103].

Продолжается поиск препаратов, воздействующих на снижение воспалительного процесса в оболочках, на профилактику вторичных церебральных поражений, возникающих вследствие ОГМ и церебральных

васкулитов. В частности, в экспериментах на животных было показано, что применение ингибиторов матрикс-металлопротеаз расширенного спектра способствовало уменьшению кортикальных некрозов, а сочетание их с TNF-конвертирующим ферментом уменьшало степень гиппокампального апоптоза, снижая выраженность неврологического дефицита в исходе [126]. Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволяло в эксперименте достичь скорейшей санации ЦСЖ, купирования воспалительного процесса на экспериментальной модели ГМ [267; 268]. Результаты, полученные в ходе экспериментальных работ, далеко не всегда можно применить в клинике, и на сегодня, многие исследования не дошли до фазы клинических испытаний. Между тем, в экспериментах установлены «новые» эффекты для «старых» препаратов, так на модели пневмококкового менингита, доказана роль витамина В₆, при раннем его назначении, в предотвращении апоптоза гиппокампа, значимость антиоксидантной терапии на исходы заболевания [309; 402]. Требуется проведение дальнейших исследований для поиска иммунокорректирующих препаратов и оценки эффективности при тяжелых формах ГМ.

В отношении препаратов антитромботического действия, направленных на профилактику церебральных инфарктов в литературе нет единой точки зрения. Согласно рекомендациям ESCMID (2016) применение в качестве антикоагулянта гепарина при ГМ не показано, однако Voelman et al. (2013) в своих исследованиях продемонстрировали эффективность применения аспирина и гепарина в качестве антитромботических средств на профилактику повторных ишемических церебральных инфарктов при неонатальных менингитах [138]. Вероятно, решение вопроса о применении данной группы препаратов должно приниматься индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации [138; 227].

В случаях ГМ, осложненных тяжелым сепсисом, септическим шоком рассматривается вопрос о применении антикоагулянтов на ранних стадиях ДВС-синдрома [35; 172; 278; 395]. На экспериментальных моделях были получены обнадеживающие результаты от применения активированного протеина С, являющегося естественным непрямым антикоагулянтом, обладающего

профибринолитическим и противовоспалительным действием, однако, клинические исследования применения препарата (ком.название Зигрис) активированного протеина С было досрочно остановлено из-за увеличения летальных исходов, вследствие кровотечений [172; 278; 373].

Несмотря на отсутствие достоверных данных об эффектах применения НПВС при ГМ на выживаемость пациентов, логично предположить, что снижение лихорадки, уменьшает церебральную гиперемию, способствуя снижению ВЧГ.. При гипертермии применяют комплекс физических методов охлаждения, применяют НПВС (парацетамол, ибупрофен); при центральной лихорадке при коматозном состоянии вводят литические смеси, включающие ганглиолитики (дропередол, аминазин), однако мнения о влиянии данных мер на исходы ГМ у детей противоречивы [293; 324]. В опытах на модели пневмококкового менингита у животных было показано, что применение управляемой гипотермии способствует снижению скорости обменных процессов в мозговой ткани, оказывает защитное действие при ишемии мозга и стабилизирующее действие на ферментные системы и мембраны [144]. Клинические исследования, касающиеся эффектов управляемой гипотермии при ГМ демонстрируют противоречивые данные. Результаты одноцентрового проспективного исследования, проведенного в Хорватии свидетельствуют об уменьшении летальности и риска неблагоприятного неврологического исхода при применении терапевтической гипотермии у пациентов с ГМ, в то время как мультицентровое рандомизированное исследование, проводимое во Франции, пришлось прекратить из-за повышения частоты летальных исходов при применении гипотермии [256; 300].

Основные цели при назначении инфузионной терапии при ГМ – поддержание ОЦК, обеспечение адекватной тканевой перфузии, в т.ч. головного мозга, КЩС, коррекция нарушений гемостаза (при необходимости), анемии. Единого мнения в отношении объема ИТ в настоящий момент нет, в Кокхрановском обзоре 2014 года, проводившем анализ влияния объема

инфузионной терапии на выживаемость детей с ГМ, не выявлено достоверной разницы между группами с ограниченным объемом инфузий и объемом, превышающим физические потребности; по заключениям авторов для получения достоверных результатов исследования должны быть продолжены в сопоставимых когортах пациентов. Большинство специалистов придерживается точки зрения, что ограничение объема при отсутствии достоверных проявлений синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона и ОГМ не целесообразно, учитывая необходимость обеспечения адекватной перфузии головного мозга [37; 172; 276].

При ГМ средней степени тяжести, при адекватной антибактериальной терапии, проведение инфузионной терапии, как правило, ограничивается 1-2 сутками. При отсутствии необходимости парентерального введения растворов, все необходимые элементы вводятся с энтеральным питанием.

В случае возникновения судорожного синдрома требуется последовательное назначение противосудорожных средств до полного купирования эпилептических припадков. В качестве стартовой терапии применяют диазепам - 0,1-0,15 мг/кг (при отсутствии эффекта в течение 3-5 мин вводят повторно), либо мидозалам 0,1-0,3 мг/кг. При развитии судорожного статуса - парентеральное введение вальпроатов (конвулекс, депакин) с 6-10 мг/кг за 5 мин с последующим введением 1 мг/кг/мин. При сохраняющейся эпилептической активности - перевод на ИВЛ с введением натрия оксипропионата (20% раствор) в дозе 50-150 мг/кг либо натрия тиопентала (1% раствор) в дозе 5-10 мг/кг в час вплоть до купирования судорог. При назначении противосудорожной терапии необходимо учитывать возможные взаимодействия применяемых антиконвульсантов, с антибиотиками и другими медикаментами. В случае назначения вальпроатов (особенно у детей первого полугодия жизни) необходимо учитывать риски развития кровотечений при тромбоцитопении, проявлениях ДВС-синдрома, гипоальбуминемии [2; 90; 110; 273].

Применение препаратов ноотропного, нейрометаболического действия показано с 5-7 дня заболевания. Наиболее широкое применение у детей в качестве

ноотропа получил пантогам, что опосредовано как наличием различных его форм для энтерального применения, так и отсутствием риска провоцирования судорог, позволяя использовать его у пациентов с первых месяцев жизни [90]. При отсутствии судорожной готовности, в качестве ноотропной и нейротрофической терапии к применению в детской практике разрешены такие препараты как цераксон (для парентерального введения), пирацетам, ницерголин, актовегин, пикамилон, нооклерин (с 10 лет). Дозы и длительность курсов зависят от возраста ребенка, переносимости препарата и тяжести перенесенного заболевания [1; 12; 31; 78; 79].

Сложности медикаментозной терапии пациентов с тяжелым сепсисом, септическим шоком, сопровождающихся полиорганной недостаточностью как менингококковой, так и не менингококковой этиологии, послужили основанием для включения в лечение экстракорпоральных методов. Различные методы экстракорпоральной детоксикации при лечении менингококковых больных начали активно использоваться с 80-х годов прошлого века, однако большая их часть была не эффективна. Попытки применения неселективного метода гемокоррекции - плазмафереза (плазмообмена) показали их недостаточную эффективность при развитии полиорганной недостаточности. Более перспективными оказались продленные полуселективные методики, такие как гемодиализация и гемофильтрация, применение которых основано на удалении из периферической крови веществ, накапливающихся в результате органной недостаточности, а также цитокинов и других биологически активных молекул, участвующих в системном воспалении [16; 87; 150; 323]. Продленная гемофильтрация основана на принципе диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных веществ и воды из крови больного сквозь полупроницаемую мембрану, а при гемодиализации дополнительно противотоком по направлению к току крови подается диализный раствор. Однако, в связи с ключевой ролью LPS в патогенезе менингококкового сепсиса, наибольший интерес стал представлять метод селективной сорбции LPS. Для сорбции

эндотоксина наибольшую эффективность продемонстрировали картриджи TORAY RMX – 20R (Toraymixin TM, Япония), на колонках которых осажден полимиксин В, выполняющих роль сорбента LPS. Мнения исследователей в отношении эффективности использования РМХ-адсорбции в терапии взрослых пациентов с Грамм-отрицательным сепсисом разнятся, что может быть связано с сравнением различных по тяжести когорт больных [139; 173; 222; 291; 304; 344]. У детей экстракорпоральные методы применяются преимущественно при хирургическом сепсисе при развитии полиорганной недостаточности, лишь единичные работы касаются использования экстракорпоральной терапии и использованию РМХ-адсорбции LPS при менингококковой инфекции. Несмотря на полученные противоречивые данные применения РМХ-адсорбции, большинство авторов придерживается мнения о необходимости продолжения исследований и уточнения эффективности метода в составе патогенетической терапии сепсиса.

1.2. Анатомо-физиологические особенности нервной системы у детей, определяющие риск осложненного течения

Высокую заболеваемость ГМ детей раннего возраста с развитием большого числа интра- и экстракраниальных осложнений объясняется несовершенством гематоэнцефалического барьера, незрелостью иммунной системы организма (несовершенством фагоцитоза, низкими уровнями иммуноглобулинов, в особенности IgA IgG) [88; 243; 244]. Незрелость церебральных структур обуславливает не специфичность клинических проявлений ГМ у детей первых месяцев жизни: диссоциацию симптомов - преобладание общеинфекционных и общемозговых при незначительной выраженности или отсутствии менингеальных симптомов. Высокая частота развития судорожного синдрома у детей связано с низким порогом судорожной готовности, обусловленным недоразвитием корковых структур, ретикулярной формации [130; 303]. Несмотря на хорошо развитую васкуляризацию мозга, у детей раннего возраста развития патологических процессов в интракраниальном

пространстве связана с возрастной незрелостью механизмов ауторегуляции мозгового кровотока (несовершенством миогенного типа регуляции, рецепторного аппарата стенок сосудов), более высокой, по сравнению со взрослыми, гидрофильностью мозга, несформированностью диплоических вен, пахионовых грануляций. Возрастное несовершенство резорбции ЦСЖ у детей раннего возраста обуславливает аккумуляцию в интратекальном пространстве токсинов, способствует стремительному росту ВЧГ, развитию ОГМ, добавляя к вазогенным и цитотоксическим нарушениям интерстициальный компонент. Стремительное нарастание ОГМ способствует развитию дислокационного синдрома, необратимым дегенеративным изменениям нервных клеток [287; 295].

С анатомическими особенностями оболочек мозга у детей некоторые авторы связывают частое развитие у детей раннего возраста субдурального выпота. Известно, что мозговые оболочки состоят из мягкой, паутинной и твердой мозговой оболочки (ТМО), которая плотно прилежит к кости черепа, особенно в его основании и вдоль линии швов. Высокую плотность ТМО обеспечивает слой фибробластов, расположенных параллельно ее оси и наличие большого объема коллагена, ориентированного в различных направлениях. Периостальная поверхность ТМО крепится к внутренней поверхности черепа и содержит нервы, кровеносные сосуды; менингеальная поверхность прилежит к паутинной оболочке. В зонах расхождения менингеального и периостального слоев ТМО располагаются венозные синусы [13; 39; 192; 199]. Поверхность менингеальной части твердой мозговой оболочки, выложена уникальным слоем удлиненных, плоских фибробластов, названная слоем DBC (dural border cell), данный слой имеет малое количество коллагена, расширенные внеклеточные пространства заполненными аморфным веществом. Несмотря на то, что на настоящий момент нет единого мнения о возможности существования жидкого содержимого в непосредственной близости от места соединения ТМО и паутинной оболочки без наличия какого-либо патологического состояния, ряд исследователей предполагает присутствие в норме субдурального пространства, выложенного низким кубическим мезотелием и заполненного небольшим количеством

жидкости, которое формируется на ранних стадиях развития, путем частичного отделения паутинной оболочки от твердой. Исходно, предположение о возможности существования субдурального пространства вне патологических состояний строилось на наличии естественных пространств в оболочках других органов (плевра, перикард, брюшина), где в норме содержится минимальное количество жидкости, а патологическим является состояние, при котором наблюдается прогрессирующее ее накопление. В результате ряда экспериментальных исследований было показано, что при введении в оболочки жидкости извне, их расщепление происходит непосредственно в плоскости перехода твердой и арахноидальной оболочек, а именно в так называемом DBC-слое. Признаки наличия субдурального пространства у 9,1% клинически здоровых детей грудного возраста были обнаружены Ю.П.Васильевой В.В.Власюком (2012) в ходе планового скринингового УЗИ обследования [12]. Несмотря на малые размеры пространства, сочетание В-режима и режима цветного доплеровского картирования позволило выявить характерные для субдурального пространства ультразвуковые признаки: анэхогенное содержимое, феномен пограничного усиления сигнала на границе сред – жидкостное содержимое субдурального пространства и соединительнотканые структуры арахноидальной оболочки, отсутствие кровотока в субдуральном пространстве.

Выявленные особенности строения мозговых оболочек у детей раннего возраста могут быть одним из факторов, объясняющих частоту развития СДВ у детей первых лет жизни и отсутствие выявления данного осложнения у взрослых.

Осложненное течение ГМ у подростков с большой обусловлено бурным ростом на фоне гормональных перестроек, вегетативных нарушений связанных с возрастной активацией гипоталамо-гипофизарной системы. Изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой системы, сопровождаются увеличением секреции глюкокортикоидов, повышению уровня АКТГ и других гормонов, при этом отмечается снижение гуморального иммунитета за счет ингибирования функциональной активности макрофагов, подавления фагоцитарной и презентующей способности клеток. Под действием

половых гормонов угнетается клеточное звено иммунитета, что объясняет уязвимость подростков перед инвазивными инфекциями и наличие у них большого количества тяжелых осложнений.

1.3. Клинико-патогенетические и патоморфологические аспекты интракраниальных осложнений гнойных менингитов

Воспалительный процесс при гнойных менингитах часто не ограничивается мягкими мозговыми оболочками и субарахноидальным пространством, распространяясь на мозговую паренхиму, церебральные сосуды, структуры внутреннего уха. Отек мозга, нарушение ликвородинамики, возникающие при бурном воспалительном процессе в ограниченном интратекальном пространстве приводят к вторичному церебральному повреждению, а в случаях ГМ, сопровождающихся септическим шоком, церебральная ишемия усугубляет и без того крайне тяжелую интракраниальную ситуацию, способствуя катастрофическому росту внутричерепного давления, увеличивая риск летального исхода вследствие дислокации мозга. Наиболее уязвимым контингентом по развитию ГМ являются дети, особенно раннего возраста. Тяжелые церебральные повреждения, возникающие при ГМ у детей обуславливают высокий риск летальных исходов, достигающих 15%-35% и, в случаях, заканчивающихся выздоровлением, к формированию психоневрологического дефицита различной степени в исходе 10%-60% [68; 77; 90; 93; 94; 115; 170; 181; 182; 220; 230; 241; 250; 273; 305; 306; 331; 332; 337; 389; 390].

Несомненно, рассматривать проблему интракраниальных осложнений невозможно без общего представления о патогенезе гнойных менингитов и возможных механизмах поражения различных интра- и экстракраниальных структур нервной системы, определяющих особенности течения и исхода заболевания.

В зависимости от пути проникновения возбудителя в ЦНС различают первичные и вторичные менингиты. Вторичные менингиты носят характер

метастатических, травматических, контактных. Среди вторичных менингитов основное значение имеют заболевания ЛОР-органов (гнойные отиты, синуситы), сепсис. Для первичных менингитов характерна гематогенная диссеминация возбудителя. Согласно современным представлениям о патогенезе ГМ, вне зависимости от его этиологии патогенез складывается из нескольких последовательных этапов первым из которых является колонизация микроорганизмов на слизистых носоглотки (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae*) и желудочно-кишечный тракта (*E. coli* и *L. monocytogenes*). Механизмы прикрепления к носоглоточному эпителию различаются для разных м/о, так для *N. meningitidis* и *H. Influenzae* основным фактором является наличие мембранных белков таких как Ора, Орс, порина А и В, способствующих связыванию с рецепторами эпителиальных клеток слизистых носоглотки. Факторами, способствующими колонизации пневмококков являются наличие фосфорилхолина, IgA1-протеазы, пневмолизина, поверхностного белка пневмококка (Psp) С, поверхностного пневмококкового адгезина А (PsaA), наличия фактора вирулентности А (PavA), нейраминидазы А (NanA) и пилей. Предшествующая респираторная вирусная инфекция или грипп ассоциируется с повышенной колонизацией и вторичной инвазивной пневмококковой инфекцией. [116; 142; 167; 244; 296; 365]. Наличие капсулы у большинства возбудителей ГМ *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. Influenzae* *E. coli* K1 и стрептококк группы В, выделение металлопротеиназы, расщепляющей IgA1 (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. Influenzae*), позволяет преодолевать местную иммунную защиту хозяина, вторгаться между эпителиальными клетками (*Hib*) или проходить клетки эпителия (*N. meningitidis*), достигать субэпителиальных тканей и, вторгаясь в мелкие кровеносные сосуды, попадать в системный кровоток. На этапе bacteriemia, попавшие в кровоток микроорганизмы, подвергаются опсонизации и фагоцитозу, однако наличие капсулы у большинства возбудителей ГМ (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *E. coli* K1 и стрептококк группы В) препятствует процессу фагоцитоза. Несостоятельность защитных резервов макроорганизма может быть обусловлена и врожденной дефектностью системы

комплемента. Нарушения (врожденные и приобретенные) в системе комплемента (серповидноклеточная анемия, спленэктомия) являются факторами риска возникновения пневмококкового менингита, дефект в C_{7-15} – к повторных заболеваний, вызванных менингококками [142; 255]. Сами микробы и высвобождаемые ими токсины (липополисахариды *N. meningitidis* и *Hib*, тейхоевая кислота, пептидогликана *S. pneumoniae*), активируя клетки крови и сосудистого эндотелия, провоцируют цитокиновый “взрыв”. Цитокины активируют фосфолипазу A_2 , тромбоцитоактивирующий фактор, запускают цикл арахидоновой кислоты с ее метаболитами (лейкотриен B_4 , простагландины PGE_2 , PGI_2 и тромбоксан), способствуя развитию системной воспалительной реакции, ДВС-синдрома, органной дисфункции. На фоне возникшей системной воспалительной реакции обусловленной системным действием различных медиаторов воспаления увеличивается проницаемость ГЭБ, способствуя инвазии в ЦНС бактерий. Преодолевая защиту хозяина, бактерии размножаются. Реализация следующего этапа патогенеза ГМ, по данным ряда исследователей, во многом зависит от уровня бактериемии. Однако, как было установлено в последние годы, высокая степень бактериемии необходима, но недостаточна для развития менингита. Для преодоления ГЭБа необходимо наличие специфических бактериальных факторов и их взаимодействия с принимающими рецепторами [9; 218; 244; 248; 178; 385]. Пути преодоления возбудителями биологических барьеров: трансцеллюлярные, парацеллюлярные и/или за счет реализации т.н. механизма «Троянского коня» внутри инфицированных фагоцитов. Трансцеллюлярное пересечение ГЭБ характерно для большинства бактерий, вызывающих менингиты у детей, включая (*E. Coli*, *S. pneumoniae*, стрептококк группы *B*); *N. meningitidis* использует для преодоления ГЭБ как транс- так и парацеллюлярный механизмы. Недавние исследования показали, что бактерии, вызывающие менингит, воздействуя на сигнальные молекулы клеток-хозяина, способствуют перегруппировке клеток цитоскелета, обеспечивая себе возможность инвазии через ГЭБ [159; 167; 244; 248]. В ряде работ установлено, что микробные субстанции, выделяемые для преодоления ГЭБ, отличны от

провоцирующих воспалительный процесс. Данный факт был установлен в отношении *E. coli*, стрептококков группы В, и *N. meningitides*, в частности инвазия *N. meningitides* через ГЭБ осуществляется с вовлечением с-Jun киназы, а в стимуляции выделения ИЛ6 и ИЛ8 клетками ГЭБ участвует р38-митоген-активированной протеинкиназы [124; 143; 198; 268; 367].

Бактерии, находящиеся в кровотоке, преодолевают ГЭБ чаще всего через церебральные капилляры или сосуды сосудистого сплетения. Chana P. с соавторами (2017) высказывает предположение о возможности бактериальной инвазии в ЦНС через пространства Вирхова-Робина (ВРП), которая представляется как экстравазация микробов из системного кровотока через эндотелий посткапиллярных венул в периваскулярное пространство Вирхова-Робина, затем, последовательно в субпиальное и, наконец, в субарахноидальное пространство после преодоления *ria mater* [123; 124; 158]. Попав в ЦСЖ, бактерии быстро размножаются, чему способствует отсутствие в ЦСЖ механизмов иммунной защиты (иммуноглобулинов, комплемента). Высвобождаемые бактериальные токсины (липополисахариды, липотехоевая кислота, липопротеины, пептидогликаны и пр.) вызывают высвобождение провоспалительных медиаторов и различных токсичных веществ, которые приводят к еще большей проницаемости ГЭБ, в т.ч. обеспечивая миграцию из системного кровотока лейкоцитов, обуславливая плеоцитоз. Нейтрофилы в ЦСЖ демонстрируют низкую бактерицидную активность, фагоцитоз носит незавершенный характер, поэтому без проведения антибактериальной терапии, фатальный исход заболевания является неизбежным. Специфические патофизиологические изменения при ГМ возникают как воспалительный ответ хозяина на бактерии, их продукты распада и микробные токсины, резкий выброс токсинов наблюдается в дебюте терапии в ответ на стартовое введение бактерицидных антибиотиков, обладающих бактериолитическим действием, что, безусловно, необходимо учитывать, в связи с риском резкого ухудшения состояния пациента при первых введениях антибиотика. В ответ на появление бактерий, различных микробных субстанций в ЦНС активируются иммунные

реакции за счет распознавания патогенных молекул специальными паттерн-распознающими рецепторами (PRR), включающими Toll-подобные рецепторы (TLR) 2, 4, 5 и 9 и Nod-подобные рецепторы (NLR), которые участвуют в инициирование внутриклеточного сигнального пути, активируя синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 и IL-8 [142]. Роли цитокинов в патогенезе ГМ и связанных с ним осложнений в настоящее время уделяется большое внимание. К настоящему времени установлено, что цитокиновая реакция, возникающая в ответ на внедрение патогена, во многом определяет направленность компенсаторных клеточных и гуморальных реакций макроорганизма. В воспалительный ответ при ГМ вовлечены различные про- и противовоспалительные цитокины: IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IF- γ , макрофагальный воспалительный протеин (MIP), трансформирующий фактор роста - β TNF- α [401]. TNF- α и IL-1 β , в настоящий момент рассматриваются как ключевые медиаторы воспаления при ГМ. Оба белка стимулируют эндотелиоциты мозговых сосудов, активируя воспалительные процессы, способствуя миграции лейкоцитов в ЦНС. Многочисленные исследования показали, что уровень TNF- α в ЦСЖ при ГМ, вызванных *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, and *Streptococcus agalactiae* значительно выше, чем при вирусных менингитах. В экспериментальных работах на животных и у пациентов с ГМ высокие показатели TNF- α коррелировали с выраженностью воспаления и тяжестью состояния, схожие результаты были получены Сорокиной М.Н. и Пафифовой А.С. - высокие уровни TNF- α в ЦСЖ детей с ГМ коррелировали с показателями IL1 и вероятностью неблагоприятного исхода [80; 94]. В то же время исходы ГМ у животных, лишенных TNF- α , характеризовались более высокой летальностью и нарушениями памяти [201]. Синтез цитокинов может осуществляться различными клетками иммунной системы, периваскулярными макрофагами мозга, астроцитами, тканевыми базофилами, клетками микроглии, олигодендроцитами. В условиях повышенной проницаемости ГЭБ нарастание концентраций цитокинов в интратекальном пространстве м.б. обусловлено переходом их из

сыворотки крови. Эффекты цитокинов разнонаправлены: часть из них (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), обладают преимущественно провоспалительным действием (провоспалительные цитокины); ИЛ-4, ИЛ-10 относятся к группе противовоспалительных. Проведенные исследования установили, что ИЛ-1 β синтезируемый в ответ на внедрение патогенов, участвует в развитии местного воспаления и запуске острофазного ответа, ИЛ-6 регулирует развитие иммунного ответа, индуцирует синтез белков острой фазы в печени. ИЛ-8, является основным хемокином и в то же время обладает провоспалительным эффектом, непосредственно действуя на нейтрофилы, способствуя повышенной продукции супероксиданиона и увеличению бактерицидных свойств нейтрофилов. Противовоспалительные цитокины угнетают выработку провоспалительных цитокинов для предотвращения избыточных проявлений локального и системного воспаления: ИЛ-4, активируя функциональную активность В – клеток, стимулирующий фактор для гуморального звена иммунитета, помимо этого, способствует поддержанию пролиферации тучных клеток, подавляет секрецию ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α ; ИЛ 10 является ключевым регулятором иммунного ответа, подавляя пролиферативный ответ Т-клеток.

Формирование неврологического дефицита при ГМ, связанного с интракраниальными осложнениями обусловлено непосредственно нейрональным повреждением, которое является заключительной фазой патогенеза ГМ. Наряду с непосредственным токсическим воздействием на ЦНС возбудителей, нейрональное повреждение зависит от ответа на бактериальную инвазию макроорганизма. Активация бактериальными токсинами клеток хозяина приводит к выбросу БАВ, усугубляющих повреждение за счет возникновения васкулитов, кортикальных некрозов, локальной ишемии, церебрального отека, внутричерепной гипертензии. Под действием TNF- α макрофаги и лейкоциты секретируют супероксидные радикалы, перекись водорода, оказывающие повреждающее действие на церебральные структуры. NO, выделяемый различными клетками мозга при бактериальной стимуляции реагирует с

супероксидными радикалами с образованием аниона пероксинитрита, который оказывает сильное токсическое действие на нейроны [160; 248; 268].

При распространении воспаления на сосуды мозга возникают васкулиты, тромбозы с вторичным поражением мозговой паренхимы, развитием эпендиматита и вентрикулита. Нарастание продукции ЦСЖ при недостаточной ее резорбции, гипернатриемия, вследствие гиперсекреции антидиуретического гормона, нарушение ликвороциркуляции за счет скопления гнойных масс в цистернах мозга. Отек головного мозга при ГМ имеет смешанный характер. Начинаясь как вазогенный, он постепенно приобретает характер цитотоксического за счет вторичных повреждений и, наоборот; нарушение ликвородинамики обуславливает интерстициальный компонент. В результате полученного первичного повреждения в паренхиме мозга появляется популяция пострадавших клеток в состоянии цитотоксического отека из-за нарушенного трансмембранного транспорта электролитов [19; 69; 75; 180; 287]. В силу увеличившегося объема отечные клетки оказывают компримирующее воздействие на соседние клетки, вызывая тем самым масс-эффект. Так происходит распространение отека на исходно интактные клетки. Продолжающееся увеличение патологического объема вызывает компрессию капиллярно-пиального русла, что нарушает микроциркуляцию, вызывает гипоксию и ишемию в зонах, непосредственно не связанных с первичным масс-эффектом, и приводит к патологическому разобщению различных отделов содержимого черепа. В результате разобщения давление, создаваемое спинномозговой жидкостью и пульсовыми колебаниями артерий, не может больше свободно распространяться вдоль расположенных внутри черепа и позвоночного канала тканей и пространств спинномозговой жидкости. Между вовлеченными в отек и сохранными структурами возникает разница паренхиматозного давления, что инициирует дислокацию в направлении более низкого давления. Повышение ВЧД приводит к ухудшению кровоснабжения мозга, его ишемии и отеку, что способствует приводит к его дальнейшему нарастанию. Отечный мозг смещается из области повышенного давления в

область более низкого. Чаще всего наблюдается дислокация в росто-каудальном («сверху-вниз») направлении со смещением структур передней и средней черепной ямок вниз при этом створовые отделы мозга придавливаются к намету мозжечка, сдавливаются сосуды Виллизиевого круга, в частности задняя мозговая артерия. Дальнейшее нарастание ВЧГ вызывает ущемление продолговатого мозга в большом затылочном отверстии, что приводит к поражению сосудодвигательного центра, остановке кровообращения и смерти больного. Реже наблюдается дислокация «снизу-вверх» и «сверху-вниз» одновременно - патологически измененные структуры задней черепной ямки смещаются одновременно в обоих направлениях, сдавливаются и наметом мозжечка, и в большом затылочном отверстии [8; 36; 75; 93-95; 106].

При возникновении ВЧГ по мере ее прогрессирования действует определенный механизм системы церебральной защиты (СЦЗ). Комплекс механизмов компенсации определяется свойством податливости, то есть способностью адаптироваться к увеличению объема краниоспинальной системы. Неврологическая симптоматика появляется тогда, когда нарушается мозговое кровообращение. Первым ответом на появление и распространение дополнительного интракраниального объема является использование резерва эластичности мозгового вещества и свободных пространств внутри черепной коробки (комплаинс). Податливость краниоспинальной системы обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости. Именно преобладание резорбции позволяет освободить дополнительные пространства для "отекающего" мозга, сдерживая развитие микроциркуляторных нарушений [24; 180; 192]. У детей раннего возраста в силу возрастных анатомо-физиологических особенностей резорбтивные механизмы не сформированы и патологические процессы развиваются сравнительно быстрее, чем у взрослых. По мере истощения резерва краниоспинального комплаинса эффективное церебральное перфузионное давление (ЦПД) обеспечивается за счет повышения системного давления, что позволяет преодолевать возросшее периферическое сопротивление кровотоку. Система ауторегуляции мозгового кровообращения

противодействует этому за счет резерва вазодилатации. Если терапия ВЧГ оказывается неадекватной - перфузионное давление начинает снижаться, чему способствует уменьшение церебральной фракции крови. Гипоперфузия провоцирует формирование новых участков ишемизированной ткани. Снижение мозгового кровотока ведет к «вторичному» церебральному повреждению: ишемически-гипоксические процессы в нервной ткани ведут к развитию анаэробного гликолиза, гипогликемии, лактатацидозу. Метаболические нарушения в виде накопления глутамата, усиления продукции оксида азота и свободных радикалов приводят к эксайтотоксичности нейронов, процессам апоптоза и их гибели, что утяжеляет прогноз и исход основного заболевания [64; 280; 282; 296].

Парехиматозное повреждение мозга может происходить не только при выраженном интратекальном воспалении. Нарушение ауторегуляции церебральной гемодинамики провоцируется выраженной церебральной ишемией при резком падении артериального давления. У всех погибших от фульминантных форм менингококковой инфекции, сопровождающихся рефрактерным септическим шоком, выявляются признаки отека головного мозга при отсутствии явных признаков воспаления в мягких мозговых оболочках [108; 148; 270; 283; 368].

Вне зависимости от непосредственной причины смерти, интракраниальные осложнения выявляются во всех случаях ГМ. Макроскопические изменения ГМ к настоящему времени изучены достаточно подробно патологические изменения зависят от этиологии заболевания его сроков и предшествующих исходу, лечебных мероприятий (т.н. лечебного патоморфоза). Характер экссудата и изменения в мягких мозговых оболочках зависят от сроков заболевания. В начальном периоде (1-3 д.б.) в 2/3 случаев воспаление носит характер серозно-гнойного (реже серозного), во втором - (3-14 д.б.) - приобретает гнойный характер. Экссудат скапливается в бороздах, периваскулярных областях. Патоморфологические изменения при менингококковых менингитах зависят от тяжести и длительности заболевания. При фульминантных формах летальный

исход наступает раньше, чем происходит формирование экссудата в субарахноидальном пространстве. При аутопсии выявляется гиперемия, отек, петехиальные геморрагии в сером и белом веществе и субэпендимальной зоне, боковых желудочков, м.б. проявления геморрагического эпендиматита. Изменения в ММО выявляются только при микроскопическом исследовании, при котором удается обнаружить наличие в субарахноидальном пространстве нейтрофилов. При наступлении летального исхода в более поздние сроки, изменения схожи для ГМ различной этиологии с некоторыми особенностями в локализации и оттенке ЦСЖ и гнойных масс в зависимости от возбудителя. При менингококковых менингитах беловатые наложения в виде полос локализуются на поверхностях лобной, теменной долей, в области хиазмы, *infundibulum*, распространяются на нижнюю поверхность варолиева моста, продолговатого мозга; при ПМ гнойный экссудат скапливается в бороздах, периваскулярных областях, наложения выявляются на основании, конвексительной поверхности мозга, в области роландовых и сильвиевых борозд. Экссудат накапливается в цистернах основания, распространяясь на заднюю поверхность спинного мозга. Гнойный процесс может распространяться на оболочки черепных нервов, периваскулярные пространства коры. При гемофильных менингитах экссудат серо-зеленого цвета локализуется на наружной поверхности теменных и височных долей мозга, при пневмококковом – гнойные наложения зеленоватого цвета распространяются по конвексительной поверхности лобных, теменных и височных долей. При стафилококковых, эшерихиозных, стрептококковых ГМ гнойные наложения располагаются по верхнее-наружным поверхностям больших полушарий головного мозга (Таблица 1.4)

Таблица 1.4 - Характер и локализация экссудата при гнойных менингитах#

Этиология менингита	Оттенок ЦСЖ	Локализация
<i>N.meningitidis</i>	беловатый	Поверхность лобных, теменных долей, область хиазмы, infundibulum, нижняя поверхность варолиева моста, продолговатый мозг, дорзальная поверхность спинного мозга
<i>H.influenzae b</i>	Сероватый	Наружная поверхность теменных и височных долей
<i>S.pneumoniae</i>	Зеленоватый	Конвекситальная поверхность лобных, теменных, височных долей
<i>Ps.aeruginosae</i>	Синевато-зеленый	Верхне-наружная поверхность полушарий
<i>Staph.aureus</i>	Желтоватый	
<i>Str.agalactis</i>	Желтовато-зеленоватый	
<i>E.coli</i>	Зеленоватый	

#С использованием [36, 62, 75, 106].

При летальных исходах позднее 14 дня от начала ГМ, отмечается изменение качественного характера экссудата, он становится более плотным, плеоцитоз приобретает смешанный характер с появлением лимфоцитов и моноцитов. Различной величины кровоизлияния в оболочки, субарахноидальное пространство, субпиальную зону коры обнаруживаются во всех случаях, закончившихся летальным исходом менингококковых менингитов, реже при ГМ иной этиологии.

Патологические изменения в сосудах разного калибра – неотъемлемая часть патогенеза ГМ и возникают как за внутри сосуда, за счет эндотелиального повреждения, опосредованного медиаторами воспаления, так и извне вследствие тесного контакта стенки церебральных сосудов с арахноидальной мембраной, вовлеченной в воспалительный процесс [62; 75; 85; 211]. Высокая частота возникновения инфарктов мозга при ПМ и ГМ обусловлена тропностью возбудителей к эндотелиальным клеткам церебральных сосудов. При массивной площади инфаркта развитие в последующем вокруг него перифокального отека способствует нарастанию дистензии и развитию дислокационного синдрома.

Сосудистая стенка плотно окутана арахноидальной мембраной. При микроскопическом исследовании аутопсийного материала, в острый период ГМ,

выявляются изменения в микрососудах: набухание эндотелиоцитов, ядерный пикноз, кариорексис. Стенки микрососудов отечны, разрыхлены. Сегментарные некрозы стенок сосудов выявляются при гемофильных, пневмококковых и стрептококковых менингитах. В просвете сосудов обнаруживаются тромбы (эритроцитарные и смешанные). В стенках венозных сосудов оболочек обнаруживают признаки воспаления, м.б. участки локальных некрозов; могут выявляться тромбы церебральных вен и венозных синусов. В подостром периоде в церебральных микрососудах выявляют фибриновые тромбы. Сосудистый генез некротических изменений в мозге связан с развитием внутримозговых инфарктов. В паракортикальных областях некрозы связаны как с сосудистыми нарушениями, так и с непосредственно гнойно-воспалительным процессом – рядом со сморщенными нервными клетками с признаками хроматолиза и клеточного некроза в субпиальных областях обнаруживаются лейкоцитарно-лимфоцитарные инфильтраты. Вторичные нейрональные повреждения обусловлены периваскулярным, интра и перицеллюлярным отеком. При прогрессировании инфекции в субарахноидальном пространстве продолжает накапливаться экссудат. К концу 2-й недели он разделяется на два слоя: наружный прилежит к арахноидальной оболочке и состоит из нейтрофилов и фибрина, внутренний прилегающий к пиальной оболочке из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В ситуациях, сопровождающихся тяжелым церебральным повреждением, нарушением сосудистой ауторегуляции и ликвородинамики, нет возможности реализации процессов саногенеза – ферментативного лизиса и всасывания экссудата. Дальнейшее скопление экссудата может приводить к обтурации ликворных путей; закупорка отверстий Лушка и Мажанди приводит к формированию окклюзионной гидроцефалии. На данной стадии ГМ могут выявляться осумкованные скопления гнойного экссудата (наиболее характерно для пневмококковых менингитов). Очаговая неврологическая симптоматика при ГМ может быть связана с различными патологическими процессами. Транзиторные нарушения, связанные с недостаточностью черепных нервов связывают с ликвородинамическими нарушениями вследствие скопления

гнойного экссудата в САП вокруг черепных нервов. Стойкий неврологический дефицит, локальные судороги возникают в результате церебральных инфарктов (ишемических или геморрагических), возникающих в результате воспаления и тромбирования вен и артерий.

Развитие субдурального выпота встречается преимущественно у детей раннего возраста. В 40-60% случаев отмечается двустороннее формирование СДВ в лобно-теменно-височных областях. Точный механизм формирования СДВ к настоящему моменту не установлен. Наиболее логичное объяснение основывается на том, что СДВ обусловлен повышенной проницаемостью сосудов паутинной и твердой мозговых оболочек, обуславливающих возможность трансудации в субдуральное пространство жидкости и белков непосредственно из сосудов [94; 228; 284; 289].

По данным многочисленных исследований, одним из наиболее частых осложнений ГМ является нарушения слуха, которое в зависимости от этиологии заболевания наблюдаются у 5-30% реконвалесцентов. Слуховые нарушения могут возникать в любые сроки ГМ, чаще в первые дни заболевания, в единичных случаях снижение слуха возникает отсрочено, спустя несколько недель после перенесенного заболевания. Тяжелые 2-х сторонние нарушения выявляются у 4-10% переболевших [170; 229; 235; 281; 314; 306; 307]. Поражаться могут различные структуры слухового анализатора, но в большинстве случаев страдает периферическая его часть – Кортиев орган и слуховой нерв, патологические изменения возникают как вследствие воздействия бактериальных токсинов, так и за счет иммунопатологических процессов возникающих при развитии гнояного воспаления во внутреннем ухе. Анализ аутопсийного материала от больных ГМ, закончившихся летально, показывает, что у части больных имеет место выраженная нейтрофильная инфильтрация височных костей, наличие нейтрофилов в перилимфатическом пространстве [392]. Инфицирование внутреннего уха, чаще происходит через слуховой водопровод, который соединяет субарахноидальное пространство с улиткой, возможен гематогенный путь проникновения бактерий через костные структуры. Разрушение кохлеарных

структур при ГМ происходит в результате гнойного лабиринтита либо является следствием неврита слухового нерва. Применение ототоксичных препаратов еще один из факторов, способствующих развитию СНТ при ГМ. Исследуется вероятность наличия врожденной предрасположенности к развитию СНТ при ГМ, однако, однозначных результатов наличия такой связи на сегодняшний день не получено [345]. Паренхиматозное повреждение мозга, возникающее на фоне ОГМ, при развитии инсультов, энцефалита, при выраженной токсинемии может приводить в поражении центральной части слухового анализатора.

Недооценка рисков развития слуховых нарушений при ГМ, особенно у детей раннего возраста, приводит к поздней диагностике осложнения, уменьшая шанс на уменьшение выраженности дефицита. Помимо этого, тяжелые нарушения слуха при их поздней диагностике сопровождаются нарушением речевого развития. У детей раннего возраста далеко не всегда на ранних стадиях ГМ клинически можно заподозрить наличие СНТ, между тем, к сожалению, объективные методы оценки слуха (АСВП, ОАЭ) применяются далеко не во всех стационарах РФ.

1.4. Последствия гнойных менингитов у детей

По данным литературы, частота развития резидуальных последствия после перенесенных ГМ определяется этиологией ГМ преморбидным фоном переболевшего, социально-экономическими условиями и особенностями течения заболевания. Большая часть детей выписывается из стационара с выздоровлением от ГМ с отсутствием или легким двигательным дефицитом, в 46-54% случаев отмечаются изменения астеноневротического характера проявляющиеся повышенной тревожностью, нарушением сна, плаксивостью, вегетативной лабильностью. Данные о формировании стойкого психоневрологического дефицита в исходе ГМ, приводимые разными авторами, варьируют в широких пределах. По данным Grandgirard D., Leib S. (2010) стойкий неврологический дефицит имеют от 20 до 50% детей, перенесших ГМ в неонатальном периоде [206]. В исследовании коллег из Голландии, оценивавших последствия ГМ, у

детей в постнеонатальном периоде, грубый неврологический дефицит выявили лишь в 3% случаях. Австрийское исследование показало, что тяжелые последствия у 14% пациентов были связаны с развитием в остром периоде инсульта, васкулита или эмпиемы. По данным исследователей, большинство тяжелых последствий связано с СНТ, формированием эпилепсии, когнитивными нарушениями. Наибольшее число инвалидизирующих исходов возникает после ПМ и ГМ. Грубый психоневрологический дефицит наблюдается после ПМ у 3-14% детей, после ГМ у 25%, 2-4% после ММ; нарушение слуха регистрируются в 14-32% в исходе ПМ, в 7-8% при ГМ, 4-23% при ММ, эпилепсия в 15-63% после ПМ, 2-10% после ГМ, 2-33% при ММ., гидроцефалия в 4-21% после ПМ. Когнитивные нарушения после перенесенного ГМ выявляются в 4-41% , чаще после перенесенного ПМ или ММ, осложненной СШ. [68; 114; 118; 156; 246; 273; 292; 318; 331; 332].

Серьезные нарушения в отдаленном периоде у реконвалесцентов ГМ обусловлены не только интратекальным воспалительным процессом и наличием интракраниальных осложнений, но и наличием в остром периоде тяжелых системных осложнений ССВР, септический шок, сопровождаются развитием энцефалопатии, чему способствует снижение мозгового кровотока, нарушения микроциркуляции, дисфункция ГЭБ [389]. Многочисленные исследования различных когорт пациентов, проведенных зарубежными исследователями, показали, что большинство отдаленных последствий ГМ у детей связано с поведенческими и / или интеллектуальными расстройствами (30-45,0%) [250; 337; 343]. В отечественных публикациях встречаются единичные работы, посвященные катамнезу пациентов, перенесших менингиты в детском возрасте, в основном, рассматриваются проблемы, касающиеся вирусных менингитов и ГМ у детей школьного возраста [77]. Значительные расхождения в частоте тех или иных осложнений по данным различных исследований связаны как с особенностями рассматриваемых когорт, так и различными применяемыми методиками обследования. Статистически сложно оценить структуру исходов, в случаях, когда у одного пациента имеются несколько нарушений одновременно (к

примеру двигательные, интеллектуальные, слуховые в сочетании с сформировавшейся эпилепсией).

У взрослых пациентов в оценке исхода инсульта с успехом используется шкала Рэнкина, оценивающая степень нарушения жизнедеятельности пациента, позволяющая оценивать динамику состояния (Приложение В; Таблица В.1.) [65]. С помощью шкалы исходов черепно-мозговой травмы Глазго у взрослых оценивается состояние на момент перевода пациента из ОРИТ (Приложение В; Таблица В.2.) [391].

В педиатрической практике Fiser D.H, (1992) предложил оценивать последствия восстановления после критического состояния, используя две шкалы: отдельно для оценки восстановления функции мозга (Педиатрическая шкала восстановления функций мозга /Cerebral Performance Category Scale) , применимой, в основном, для детей школьного возраста, и общего состояния по педиатрической шкале общего восстановления функций Pediatric Overall Performance Category Scale (POPC). По обеим шкалам градация тяжести оценивается от 1 до 6, соответствующим – хорошее состояние – смерть [191].

К сожалению, ни одна из существующих, на сегодняшний день, оценочных шкал исходов заболеваний у детей, не позволяет проводить проспективное катамнестическое исследование, оценивая пациента «в целом» с учетом всех имеющихся у него проблем, что обосновывает целесообразность разработки простой в трактовке и использовании шкалы, применимой для мониторинга развития пациентов, перенесших ГМ, вне зависимости от возрастной когорты [3].

Таким образом, обзор современной литературы показал, что бактериальные гнойные менингиты у детей сохраняют актуальность в связи с высокой летальностью частотой тяжелых осложнений, приводящих к снижению качества жизни у переболевших, как в период ранней реконвалесценции, так и в отдаленном катамнезе. Совершенствование методов лабораторной, функциональной и нейровизуализационной диагностики осложнений и прогнозирования течения ГМ направлено на оптимизацию терапевтических мероприятий для улучшения исходов заболевания.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Объект наблюдения

Этиологическая структура, особенности анамнеза, характера клинического течения, относительная летальность при ГМ изучена на основании анализа 1789 историй болезней детей в возрасте от 1 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в клинике ФГБУ ДНКЦИБ в период с 1990 по 2017 годы. Средний возраст пациентов составил $1,97 \pm 1,55$ года с преобладанием детей раннего возраста при всех этиологических формах ГМ; соотношение мальчики:девочки составило 1,9:1 (Таблица 2.1)

Таблица 2.1 - Характеристика пациентов с гнойными менингитами за период 1990-2017 годов (n=1789)

Этиология ГМ	Число больных		Пол				Возраст									
			м		д		от 1 мес до 1г		от 1г до 3л		от 3л до 6л		от 6л до 12л		от 12л до 18л	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ММ	860	48,1	582	67,7	278	32,3	264	30,7	286	33,3	134	15,6	87	10,1	89	10,3
ПМ	199	11,1	138	69,3	61	30,7	105	52,7	23	11,6	26	13,1	39	19,6	6	3,0
ГМ	310	17,3	174	56,1	136	43,9	81	26,1	128	41,3	97	31,3	4	1,3	0	0
ПрМ	17	1,0	9	52,9	8	47,1	15	88,2	1	5,9	0	0	0	0	1	5,9
МНЭ	403	22,5	266	66,0	137	34,0	97	24,1	76	18,8	101	25,1	80	19,8	49	12,2
Всего , n/%	1789/100,0		1169/65,3		620/34,7		562/31,4		514/28,7		358/20,0		210/11,8		145/8,1	

В анализ были включены только случаи, удовлетворяющие клинко-лабораторным критериям ГМ (сочетание общеинфекционной, общемозговой и менингеальной симптоматики, клинко-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции; ликворологические изменения - нейтрофильный плеоцитоз, протеинракия), с уточненной (77,5%) и неуточненной этиологией заболевания (22,5%). В 48,1% случаев ГМ были представлены заболеваниями менингококковой (менингиты и смешанные формы МИ) этиологии, в 17,3% - гемофильной, в 11,1%- пневмококковой этиологии;

стафилококковые, клебсиелезный, стрептококковый и листериозный менингиты суммарно составили 0,9% от общего числа ГМ.

Распределение пациентов по степени тяжести ГМ проводили с учетом оценки наличия/отсутствия интракраниальных осложнений (ИКО), синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), потребности в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ее длительности. Согласно принятым критериям выделяли среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести ГМ, которые характеризовались:

- средне-тяжелая степень – отсутствием ИКО и СПОН, отсутствием необходимости в проведения ИВЛ;
- тяжелая степень - наличием ИКО, отсутствием СПОН, продолжительностью ИВЛ менее 72 часов;
- крайне-тяжелая степень – наличием ИКО, СПОН, вследствие интракраниальных и/или экстракраниальных осложнений, ИВЛ более 72 часов и/или летальный исход. Характеристика пациентов по степени тяжести при ГМ различной этиологии приведено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов с гнойными менингитами различной этиологии по степени тяжести заболевания (n=1789).

Степень тяжести	ММ		ГМ		ПМ		МНЭ				ВСЕГО	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	
Средняя	398	46,3	98	31,6	66	33,2	124	30,8	6	35,3	692	38,7
Тяжелая	309	35,9	148	47,7	62	31,1	187	46,4	10	58,8	716	40,0
Крайней тяжести	153	17,8	64	20,6	71	35,7	92	22,8	1	5,9	381	21,2
Итого:	860	100	310	100	199	100	403	100	17	100	1789	100

По характеру течения выделяли осложненное и неосложненное (гладкое):

- неосложненное (гладкое) течение диагностировали при купировании проявлений интракраниальных и общеинфекционных осложнений, в течение первых 72 часов от поступления в стационар, санацию ЦСЖ в сроки, не

превышающие рекомендованный для установленной этиологии ГМ курс антибактериальной терапии (и не более 14 дней при МНЭ), полное клинко-лабораторное выздоровление или легкий неврологический дефицит в исходе (диссомния, миотонический синдром, координаторные нарушения, асимметрия мышечного тонуса, анизорефлексия без нарушения двигательных функций), полностью коррегируемый медикаментозными и физиотерапевтическими методами терапии в ближайшие (1-2 месяца) сроки после выписки;

- осложненное течение ГМ диагностировали при наличии интракраниальных осложнений и/или затяжной санации ЦСЖ и/или наличии психоневрологического дефицита в исходе. Осложнения и нежелательные явления, связанные с побочным действием применяемых медикаментов, медицинских манипуляций, суперинфицированием ОРВИ не учитывались.

В результате выполнения исследования изучены клинко-анамнестические особенности 141 случая ГМ у детей, закончившихся летальным исходом, из числа госпитализированных в ДНКЦИБ в период 1990-2017гг. Постмортальные патоморфологические исследования проведены в 101 случае (ПМ-15, НибМ-14, МНЭ-30, ММ-42). У 20 детей (ПМ n=6, ММ n=14) для объективизации оценки выраженности отека головного мозга проведена количественная постмортальная морфологическая диагностика ОГМ. Детальный анализ частоты и характера неврологических осложнений проведен на основании изучения медицинской документации 895 пациентов с ММ, ПМ, НибМ, МНЭ, лечившихся в ДНКЦИБ в период с 2000 по 2017 год.

Оценка динамики ОГМ с помощью УЗИ зрительного нерва (УЗЗН) проведена у 40 детей с ГМ от 1 месяца до 14 лет (средний возраст $2,6 \pm 1,4$ лет), в 52,5% случаев (n=21) заболевание сопровождалось развитием ОГМ; группу сравнения составили 12 детей с острой респираторно-вирусной или кишечной инфекцией (ОРВИ/ОКИ), средний возраст $2,2 \pm 1,6$ лет. Характеристика пациентов различных групп, отличающихся наличием и выраженностью ОГМ, представлена в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Характеристика детей с гнойными менингитами, в зависимости от выраженности ОГМ (n=52).

Группа	n
I – ОРИ/ ОКИ без ОГМ	12
II – ГМ без ОГМ	19
III – ГМ с ОГМ (кома)	15
IV– ГМ с ОГМ, дислокационного синдрома	6

Экспертные методы нейровизуализации в острый период ГМ проведены у 93 детей: КТ в 56,9% случаев (n=53), МРТ- в 33,3% (n=31), КТ+МРТ в 9,6% (n=9) случаев; в катамнезе – МРТ у 7 детей.

Для уточнения значения вызванных потенциалов в диагностике неврологических осложнений при ГМ и прогнозировании неблагоприятных исходов у выживших, проведено обследование 65 детей с ГМ различной этиологии (n/%: ММ-30/46,2, Ниб-М-18/27,7, ПМ-4/6,1, МНЭ-13/20) в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст $3,6 \pm 3,2$ лет). Группу сравнения составили 20 неврологически здоровых детей сопоставимого возраста (средний возраст $3,7 \pm 3,2$ лет), которые обследовались однократно с согласия родителей при профилактических осмотрах в амбулаторно-диагностическом отделении Центра.

В ходе работы проводилось определение концентрации цитокинов в сыворотке и ЦСЖ 12 детей с ГМ (10 менингококковой этиологии, 2 - гемофильной), средний возраст составил $2,4 \pm 1,6$ лет. Исследование проводилось дважды: в острый период заболевания - на 1-5 день от его начала и в периоде ранней реконвалесценции на 7-14 д.б. В качестве контроля использована сыворотка крови и ЦСЖ 14 детей с ОРВИ без менингита, поступавшими в клинику с подозрением на нейроинфекцию, средний возраст $2,7 \pm 1,2$ лет.

Белки острой фазы в ЦСЖ исследованы дважды у 42 детей с ГМ в возрасте от 3-х месяцев до 17 лет ($2,8 \pm 1,5$ лет) с осложненным (n=24) и неосложненным (n=18) течением ГМ. Группу сравнения составили 23 ребенка с ОРВИ в возрасте 4-17 лет ($9,2 \pm 2,7$ лет).

Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови при ГМ разной степени тяжести исследовано у 50 больных, из них с средней степенью тяжести-8, тяжелой-36, крайней тяжести 6 детей. Средний возраст составил $2,9 \pm 1,6$ лет; ММ-24, HibM-12, ПМ-6, МНЭ-8.

Определение содержания десквамированных эндотелиоцитов (CD31) в ЦСЖ больных ГМ проведено у 41 ребенка: ММ - n=14, HibM- n=21 и ПМ n=6, средний возраст $1,13 \pm 0,15$ лет.

При оценке состояния гемостаза при ГМ (ММ-12, HibM-10, ПМ-5, МНЭ-3) различной степени тяжести (среднетяжелой-5, тяжелой-22, крайне-тяжелой-3), у 30 детей был исследован уровень D-димера в крови. У всех детей, с тяжелой и крайне-тяжелой степенью тяжести ГМ отмечалось осложненное течение, обусловленное наличием неврологических (ОГМ -n=25, инсульт-1, СДВ- 3) и системных (ДВС-синдром, СШ-4) осложнений.

У 6-и больных с ГМ (ММ-4, ГМ-1, ПМ-1) проведена оценка степени активации гемостаза и уровня тромбинемии. У 3-х из обследованных детей отмечалось наличие геморрагической сыпи, тромбоцитопения (менее $70 \cdot 10^9/\text{л}$), МНО более 1,5, у 3-х других детей клинических признаков ДВС-синдрома не было, стандартные лабораторные методы не выявляли коагулологических отклонений от нормы.

Анализ особенностей аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена системы гемостаза и повышенной продукцией некоторых провоспалительных цитокинов проведен у 20 детей с ГМ в возрасте от 8 мес. до 17 лет (средний возраст $5,7 \pm 2,1$ лет), находившихся в ДНКЦИБ в период 2015-2017гг... В 90% случаев заболевание было вызвано *N.meningitidis*(n=18), в 10% (n=2) *H.influenzae b* типа. Группу контроля составили 200 здоровых доноров.

Показатели эндогенной интоксикации (определением веществ низкой и средней молекулярной массы) при осложненном и неосложненном течении ГМ были исследованы у 50 детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет (средний возраст $1,9 \pm 1,2$ г). По степени тяжести ГМ были выделены 3 группы: I- с средней

тяжестью, не осложненным течением ГМ- 24 ребенка, II-13 детей с тяжелой формой ГМ, III-13 больных с ГМ крайней степени тяжести. У всех детей, вошедших в II и III группы, заболевание характеризовалось осложненным течением. Во II-й группе 76,9% (n=10) детей требовали проведения ИВЛ в связи с ОГМ (46,1%) либо СШ (30,8%), однако в течение 72 часов, в связи со стабилизацией состояния, пациенты были экстубированы; у 3-х пациентов осложненное течение было связано с развитием СДВ на 4-5 сутки от начала заболевания. В III-й группе у всех детей диагностировали СПОН, связанный с ОГМ (76,9%, n=10) либо рефрактерным септическим шоком (23,1%, n=3); в 3-х случаях заболевание закончилось летальным исходом (у 2-х детей – развитие синдрома Уотерхаузена-Фридериксена, в одном случае – дислокационный синдром при нарастающем ОГМ).

У 41 ребенка с ГМ в ЦСЖ исследовали S100 позитивные клетки, учитывая тот факт, что наличие белка S100 свидетельствует о нейрональном поражении в церебральных структурах различного генеза и не встречается в ЦСЖ в норме. Этиологическая структура обследованных была представлена ММ-n=14, Ниб-ГМ-n=21, ПМ-n=6, средний возраст составил $1,34 \pm 0,11$ мес (от 3 до 2,8 лет). В ходе исследования проводилось сопоставление полученных лабораторных данных с особенностями течения и исходами выживших после ГМ детей.

Анализ зависимости характера течения (осложненное/неосложненное) ГМ, развития интракраниальных осложнений (ОГМ, СНТ, СДВ) и исхода от назначения кортикостероидов (КС) и антибиотиков (АБТ) на догоспитальном и госпитальном этапах проведен у 259 детей. Антибиотики на догоспитальном этапе получили 25,5% детей (n=66), в стационаре антибактериальную терапию получали все пациенты с ГМ. КС на догоспитальном этапе вводились в 18,9% случаев: при ОГМ препаратами выбора были преднизолон или дексазон, при СШ – преднизолон \pm гидрокортизон. В стационаре 81,8% (n=212) детей получали дексазон (0,6 мг/кг/сут) в течение 2-4 дней, при развитии СШ (СШ n=32, СШ рефрактерный-n=10) с заместительной целью – гидрокортизон, дозы и продолжительность введения которого определялась индивидуально для каждого

ребенка в зависимости от клинической ситуации. В окончательные расчеты не включались пациенты с рефрактерным септическим шоком, учитывая, что цель назначения гормонов (заместительная), состав препаратов (преимущественно минералокортикоиды) дозы и продолжительность терапии отличались от таковых у большинства детей с ГМ, у которых превалировали проявления ВЧГ/ОГМ.

Анализ эффективности применения селективных и полуселективных методов экстракорпоральной терапии при ГФМИ, осложненной рефрактерным септическим шоком, был проведен у 20 детей. В 12 случаях заболевание протекало с развитием синдрома Уотерхауса – Фридериксена. Средний возраст пациентов составил $5,0 \pm 4,2$ года (от 6 месяцев до 16 лет). Большинство составили дети первых 3-х лет жизни (63,6%); соотношение мальчики: девочки составило 1,2:1. У 5-х детей (45,5%) заболевание было вызвано *N.meningitis* с/г В, по одному случаю *N.meningitis* с/г А, С, W135/Y; у 3-х детей этиология заболевания была установлена при обнаружении ДНК *N.meningitis* в крови, без уточнения серогрупповой принадлежности.

Оценка терапевтической эффективности рекомбинантного Интерлейкина-2 человека –rIL2 (Ронколейкин®) проведена у 20 детей с ГМ в возрасте от 7 мес. до 18 лет (средний возраст $3,1 \pm 1,5$ лет). Ронколейкин® - рекомбинантный IL-2, выделенный из клеток непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого IL-2, идентичный по аминокислотной последовательности кодирующему фрагменту эндогенного IL-2 человека. Компенсируя дефицит эндогенного IL-2, Ронколейкин активирует процессы дифференцировки и пролиферации Т-клеток, В-лимфоцитом, НК-клеток и моноцитов. Регулирует баланс Th1/Th2. Защищает активированные Т-клетки от апоптоза. Все дети получали стандартную этиопатогенетическую и симптоматическую терапию, включающую в различные периоды ГМ: антибиотики, гормоны (дексазон, гидрокортизон), осмо- и салуретики, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные средства, препараты с нейропротективным, ноотропным и нейрометаболическим эффектами. 10 пациентов, вошедших в группу I, помимо стандартной терапии, получали

препарат rIL2 человека, который назначался при установлении диагноза ГМ после выведения пациента из критического состояния и проведения ЛП (у 8 пациентов в 1-2 сутки от поступления, у 2-х на 4-5 сутки в связи с отсутствием существенного улучшения на фоне проводимой терапии). Во II-й группе, сопоставимой по возрасту, этиологии и степени тяжести менингита дети получали только стандартную терапию (Таблица 2.4.).

Таблица 2.4 - Характеристика групп пациентов получавших (I - n=20) и не получавших (II – n=10) препарат рекомбинантного Интерлейкина-2 в составе комплексной терапии гнойного менингита

Группа	Возраст, лет			Пол м:д	Этиология, n/%			Степень тяжести, n/%		
	1-3	4-7	8-17		ММ	HibM	ПМ	средняя	тяжелая	крайней степени
I	6	3	3	1:1	5/50	4/40	1/10	1/10	4/40	5/50
II	5	3	2	1,2:1	6/60	3/30	1/10	1/10	5/40	4/40

Разовая доза рекомбинантного Интерлейкина-2, вводимая в/в детям I-й группы, составляла 0,5 мг (500 000 МЕ), объем 0,9% NaCl в котором разводили препарат зависел от возраста, составляя 100-400 мл. Инфузии раствора проводили один раз в сутки со скоростью 1–2 мл/мин № 3-5 в зависимости от тяжести заболевания. В ходе исследования сравнивалась продолжительность общемозгового, общеинфекционного, менингеального синдромов, длительность сохранения плеоцитоза.

Эффективность применения в составе патогенетической терапии ГМ у детей комплекса инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты /Цитофлавина (0,6мл/кг-1р/сут №5) и сулодексида (5-12лет -250 ЛЕ/сут, старше 12 лет – 500 ЛЕ/сут; после курса цитофлавина) была апробирована у 30 детей, средний возраст - 6,8±2,2 года (основная группа), группу сравнения составили 20 детей, средний возраст -5,9±1,8 лет, получавших базовую терапию,

Клиническая эффективность гопантеновой кислоты (пантогам) в составе комплексной терапии ГМ была апробирована у 90 пациентов с ГМ, вошедшими в основную группу; группу сравнения, сопоставимую по возрасту и тяжести заболевания, составили 50 детей. Пантогам представляет из себя гомолог D(+)-пантотеновой кислоты, витамина В₅, где b-аланин замещён на -g-аминомасляную кислоту (ГАМК). Препарат обладает мягким психостимулирующим, седативным, противосудорожным и дезинтоксикационным эффектом, уменьшает выраженность подкорковых гиперкинезов, разрешен к применению у детей с рождения.

При тяжелой и крайне-тяжелой степени тяжести ГМ препарат включают с первых дней после перевода пациента на самостоятельное дыхание, при средне-тяжелой степени – с 3-5 дня болезни по 50-70 мг/кг/сут в 2-3 приема.

Последствия ГМ оценивались через 1 год и 3-6 лет (перед школой) после выписки из стационара у 142 детей, перенесших ГМ при контрольных осмотрах. В исследование вошли 52 ребенка, перенесшие ГМ в возрасте до 1 года (средний возраст 7,2±2,1 мес), 90 – в возрасте 1-3 лет (средний возраст 20,4±4,4 месяца); по этиологии ММ- 45% (n=65), НibМ - 24% (n=35), ПМ-3% (n=4), МНЭ-27% (n=38) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Характеристика детей, вошедших в анализ исходов гнойных менингитов, в зависимости от имевшихся интракраниальных осложнений (ИКО) при заболеваниях различной этиологии (n/%).

ИКО	ММ	НibМ	ПМ	МНЭ	Всего
ОГМ	9/13,8	10/28,6	3/7,5	17/44,7	39/27,5
СДВ	5/7,7	11/31,4	-	10/26,3	26/18,3
инсульт	-	2/5,6	1/2,5	-	3/2,1
энцефалит	-	2/5,6	2/5,0	1/2,6	5/3,5
СНТ	1/1,5	2/5,7	2/5,0	2/5,2	7/4,9
Гидроцефалия окклюзионная	-	-	1/2,5	-	1/0,1

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологический мониторинг

Клинико-неврологическое обследование проводилось стандартными методами. Преморбидное состояние пациентов оценивалось по данным опроса родителей/опекунов, представленной медицинской документации, зафиксированной в картах стационарного больного (ф.003/у). Учитывалось наличие «фоновых» соматических и неврологических заболеваний; для детей раннего возраста – особенности течения беременности и перинатального периода. Для оценки психомоторного развития у пациентов раннего возраста использовались данные неврологического осмотра, имеющиеся в индивидуальных картах (ф112/у – амбулаторная карта ребенка) развития ребенка. Для детей, посещающих ДДУ – опрос родителей о возможности усвоения программы обучения, соответствующей возрасту ребенка, способности к самообслуживанию, адаптации в детском коллективе, состоянии моторики (мелкой и крупной), речи.

При поступлении в стационар и в динамике заболевания клинико-неврологический статус оценивался с учетом возрастных особенностей пациента; исследовались: уровень сознания по шкалам ком Глазго (модифицированной для детей) и А.Н.Коновалова-Л.Б.Лихтермана (Приложение А.; Таблицы А.1 - А.3,); наличие и выраженность очаговой неврологической симптоматики, оцениваемой в баллах (0-отсутствие, 1- легкая преходящая симптоматика, 2-умеренная, 3-выраженная), наличие менингеальных симптомов (0-отсутствие, 1-слабо-положительные, 2-умеренные, 3-выраженные). Топику поражения определяли по совокупности выявляемой симптоматики, характерной для вовлечения тех или иных церебральных структур, оценивая симптомы выпадения, раздражения. Учитывали длительность сохранения лихорадочной реакции, общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики.

Для оценки исходов ГМ использовали рабочую шкалу (педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов - ПШИГМ), представленную в Таблице 2.6, объединив и адаптировав шкалы Renkin'a, Fisher'a, и Glasgow (исходов ЧМТ) [65,

191, 391]; Приложение Б; Таблицы Б.1, Б.2. В шкале учитывали наличие/отсутствие психо-неврологического дефицита, оцениваемого в баллах от 0 до 5 в сопоставлении с возрастной нормой и возможностью социализации пациента в семье и коллективе (для детей старше 3-х лет), где 0 баллов соответствовали полному здоровью, 5 - летальному исходу

Таблица 2.6 - Педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов

Балл	Характеристика
0	Здоров
1	Отсутствие существенных отклонений от возрастной нормы в моторных функциях и интеллектуальном развитии, наличие легкого неврологического дефицита, поддающегося полной коррекции. Полная социализация.
2	Наличие легкого двигательного или сенсорного дефицита и/или задержки психомоторного и речевого развития, требуется комплексная реабилитация; симптоматическая эпилепсия, контролируемая АЭП. Несмотря на наличие стойкого неврологического дефицита, сохранение моторной активности, самообслуживание(для детей старше 3-х лет). Хорошая социализация в семье, детском коллективе (при небольшой, непостоянной помощи взрослых)
3	Задержка психомоторного развития, не коррегируемая полностью комплексными методами реабилитации, эпилепсия, плохо контролируемая АЭП, необходимость постоянной помощи посторонних. Социализация в условиях специализированных групп/учреждений.
4	Грубый психо-неврологический дефицит. Необходимость постоянного ухода, специализированной медицинской помощи. Невозможность социализации.
5	Смерть

2.2.2. Лабораторные методы исследования.

Всем пациентам с ГМ проводилось лабораторное обследование, согласно указаний, существующих на момент нахождения пациентов в стационаре, присутствующих в регламентирующих документах (Приказ Минздрава РФ от 23.12.1998 № 375 "О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов

(с методическими рекомендациями), приказ МЗ РФ от 09.11.2012 №804н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при генерализованной форме менингококковой инфекции тяжелой степени тяжести», Федеральных клинических рекомендациях КР58 от 2016 года «Менингококковая инфекция у детей, Федеральных клинических рекомендациях (протоколах) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей, утвержденных на заседании профильной комиссии в рамках Всероссийского ежегодного конгресса "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика" 8–9 октября 2013 года.

2.2.2.1. Стандартное исследование крови и цереброспинальной жидкости.

Стандартное исследование крови и ЦСЖ осуществлялось в лаборатории отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.б.н. Алексеева Л.А.).

Пациентам с ГМ в обязательном порядке проводилось исследование, включающее клинический анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмму, С-реактивный белок (СРБ). С 2009 года в комплекс обследования пациентов был включен метод определения прокальцитонина (ПКТ) :полуколичественный – экспресс-тест BRAHMS PCT Q и количественный на аппарате ARKHITEC; показатели более 2 нг/мл расценивались как признак генерализованной бактериальной инфекции, более -10 нг/мл –признак септицемии, при $\leq 0,2$ нг/мл бактериальная природа заболевания расценивалась как маловероятная. Рутинные исследования ЦСЖ включали подсчет и дифференциацию клеток в камере Фукса-Розенталя, исследование уровня белка и глюкозы. Синдром воспалительных изменений ЦСЖ подтверждался наличием нейтрофильного плеоцитоза, протеиноррагии, бактериоррагии, снижением уровня глюкозы в ЦСЖ.

Сроки санации ЦСЖ (нормализацию плеоцитоза, отсутствие возбудителя) рассматривали в качестве одного из критериев характера течения ГМ. За норму принималась санация ЦСЖ в сроки, рекомендованного экспертами для

конкретной этиологии заболевания курса антибактериальной терапии (ММ, ГМ – до 10, ПМ- 14-21, МНЭ до 14 суток [67, 90, 93, 243,370, 373].

2.2.2.2. Этиологические методы исследования крови и цереброспинальной жидкости.

Этиология ГМ определялась в лабораториях ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России сотрудниками отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии (руководитель -профессор С.В.Сидоренко). Бактериологические исследования включали проведение посева крови и ЦСЖ, определение в ЦСЖ АГ основных возбудителей ГМ с использованием реакции агглютинации латекса (тест-системы Пастер-Мере, Био-Мерье) всем пациентам с ГМ. Молекулярная диагностика основывалась на обнаружении ДНК возбудителей *N.meningitidis* (с/г А, В, С), *H.influenzae*, *Str.pneumoniae* в крови и/или ЦСЖ при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (real-time PCR) и традиционной ПЦР.

2.2.2.3. Иммуноцитохимическое исследование ЦСЖ.

Иммуноцитохимические (ИЦХ) методы проводились в лаборатории патоморфологии ДНКЦИБ (руководитель лаборатории – вед.н.с., д.м.н.. В.Е.Карев). Для приготовления цитологических препаратов использовалась центрифуга Cytospin 4 (Thermo), позволяющая получить на предметном стекле клеточный монослой ЦСЖ. Фиксированные 70% этиловым спиртом цитологические препараты окрашивались в аппарате Autostainer A360 (Thermo), предназначенном для иммуноцитохимических и иммуногистохимических исследований. Использовались мышинные моноклональные антитела производства Novocastra Lab (Великобритания) к CD3, CD4, CD8, CD68, CD31 и белку S100 (в разведении соответственно: 1/100, 1/80, 1/80, 1/100, 1/80 и 1/100). При проведении исследования использовалась полимерная иммуногистохимическая система EnVision (ДАКО, Дания). Для визуализации продукта реакции антиген-антитело в качестве оптически плотной метки использовали диаминобензидин. По завершении ИЦХ реакции осуществляли докрасивание цитологических

препаратов. Учет результатов проводили при микроскопии (x 400) в проходящем свете в 5 полях зрения: позитивные CD3, CD4, CD8, CD68, CD31 и S100 клетки имели отчетливое коричневое окрашивание, в отличие от остальных клеточных элементов, имеющих синий цвет после окрашивания гематоксилин-эозином. Проводилось определение процентного соотношения клеток, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD68, CD31 и S100, к общему количеству клеточных элементов в препарате (за исключением эритроцитов).

2.2.2.4. Иммунологическое обследование.

Концентрацию цитокинов в биологических жидкостях определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF). Исследование проведено согласно инструкции производителя.

Исследование проводилось в отделе клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ России (руководитель – вед.н.сотр., д.б.н.Л.А.Алексеева)

2.2.2.5. Исследование белков острой фазы воспаления.

Исследование белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови проводили методом количественной иммунотурбидиметрии с использованием тест-систем фирм Sentinel (Италия) и BioSystems (Испания).

В ЦСЖ детей определяли белки острой фазы методом количественной иммунотурбидиметрии с использованием биохимического анализатора CLIMA (Испания). Для определения концентраций альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, трансферрина, гаптоглобина с применяли сертифицированные тест-системы фирмы Sentinel (Италия), для определения С-реактивного белка высокочувствительного (СРБ вч) - наборы фирмы Bio Systems (Испания). Исследование ЦСЖ у детей с ГМ проводили дважды: в острый период на 1-3 сутки ($1,9 \pm 0,7$ сут) и период ранней реконвалесценции- на 7-10 день

($9,1 \pm 0,5$ сут) от поступления в стационар и начала терапии; в группе сравнения - однократно при поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ России

Исследование проводилось в отделе клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ России (руководитель – вед.н.сотр. , д.б.н. Л.А.Алексеева) н.с. Т.В.Бессоновой.

2.2.2.6. Исследование системы гемостаза и повреждения эндотелия кровеносных сосудов

Определение показателей плазменного звена гемостаза: протромбина, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) и тромбинового (ТВ) времени, подсчет числа тромбоцитов проводилось в лаборатории биохимических и клинических методов исследования (отдел клинической и лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, (руководитель отдела, в.н.с., д.б.н. Л.А.Алексеева). Исследования проводились стандартными методами с использованием тест-системы фирмы Instrumentation laboratory на автоматическом анализаторе ICL-200.

Определение показателей теста генерации тромбина (ТГТ) осуществляли в лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (руководитель - профессор Л.П.Папаян). Предварительная подготовка образцов крови проводилась сотрудниками отдела клинической и лабораторной диагностики ДНКЦИБ.

Уровень генерации тромбина определяли с помощью теста генерации тромбина – современного интегрального метода, который наиболее полно отражает влияние как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов на исследуемый процесс. Эффективность системы протеина С оценивали с помощью ТГТ, измеряя уровень образования тромбина после добавления в реакционную среду рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-ТМ). Измерения проводили в бедной тромбоцитами плазме, конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пкМоль. С помощью программного обеспечения ThrombinoscopeR, версия 3.0.0.26, производилось построение и расчет показателей кривых

генерации тромбина. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЕТР, нМоль*мин), который отражает общее количество образованного в процессе генерации фермента, и показатель максимальной концентрации тромбина – Peak thrombin (нМоль). Чувствительность к ТМ (в %) рассчитывали, как процент падения ЕТР и Peak thrombin при добавлении в реакционную смесь rh-ТМ. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы протеина С.

Для оценки степени повреждения сосудистого эндотелия использовали определение количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЭЦ) в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (1999). Нормальное количество ДЭЦ в плазме крови у здорового человека составляет от 2 до 4 кл/100мкл (Hladovec, 1978). Выявление от 6 до 10 ДЭЦ расценивалось как умеренное, 11-25 – как выраженное повреждение сосудистой стенки [83,219].

Изменение функциональной активности эндотелия оценивали по содержанию в крови Д-димера количественным методом, основанным на латексной агглютинации (тест-система "D-Dimer Test"; Ф. Хоффман Ля-Рош, Швейцария) на иммунохимическом экспресс анализаторе (Cardiac Reader, Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальные показатели Д-димера не превышают 550 мкг/мл. Показатели Д-димера 550-3000мкг/мл свидетельствуют об умеренной, более 3000 мкг/мл – о выраженной гиперкоагуляции. Исследование Д-димера и ДЭЦ проводилось 3-кратно: при поступлении, через 20-21 и 42-45 дней от начала ГМ на базе СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова в лаборатории гемостазиологии (зав.лабораторией к.м.н. М.И.Кадинская).

2.2.2.7. Генетические исследования факторов рисков осложненного течения ГМ, связанного с ДВС-синдромом, полиорганной недостаточностью

Для выявления аллельных вариантов генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA) и повышенной продукцией некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1B,

TNF-А) использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом (ПЦР-ПДРФ). Частоты встречаемости аллелей и генотипов определялись путем прямого подсчета. Различия между группами в распределении аллелей и генотипов оценивали с помощью точного метода Фишера. Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPad Prism (версия 4.0).

2.2.2.8 Оценка выраженности эндогенной интоксикации

Оценка выраженности эндогенной интоксикации проводилась при исследовании спектральных характеристик веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) крови по методу М.Я.Малаховой путём осаждения высокомолекулярных компонентов 15% раствором ТХУ и регистрации оптической плотности (ОП) полученного центрифугата на СФ-2000 (ЛОМО, Россия) [59]. Измерение ОП проводили на 18 длинах волн (234-302нм) с интервалом 4 нм. Конечный результат рассчитывали по формуле: ОП сумм.= (ОП 234+ОП 238+...ОП 302) x 4 у.е. Помимо определения суммарного количества ВНСММ в плазме и эритроцитах крови рассчитывали коэффициент распределения (k), равный соотношению $VNSMM_{пл.} / VNSMM_{эр.}$

2.2.2.9. Патоморфологические исследования

Патоморфологические исследования проводились в лаборатории патоморфологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель лаборатории – вед.н.с., д.м.н.. В.Е.Карев). Для объективизации степени выраженности ОГМ и определения значимости его в танттогенезе использовался метод количественной постмортальной морфологической диагностики. При морфологическом исследовании оценивалась относительная площадь не занятой гистологическими структурами мозговой ткани I-V слоев больших полушарий и стволовой части головного мозга в гистологических срезах толщиной 4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, приготовленных из обезвоженных и залитых в парафин аутопатов. Препараты исследовались в проходящем свете при использовании микроскопа AxioImager A2 и программы морфометрического

анализа Carl Zeiss Zen2 (Германия). Подсчет осуществлялся при суммарном увеличении микроскопа x400. Вычислялось процентное соотношение площади зоны отека, не занятой гистологическими структурами мозговой ткани к общей площади изучаемого участка среза ткани головного мозга, исключая площадь просветов пересеченных кровеносных сосудов в нем по формуле:

$$\text{площадь зоны отека (\%)} = \frac{\text{общая площадь} - \text{площадь срезов сосудов}}{100}$$

Учитывая неравномерность выраженности отека ткани головного мозга, статистическому анализу подвергались максимальные значения показателя.

Величина значения вычисляемого показателя является отражением тяжести отека головного мозга: значения в интервале от 1% до 5% соответствуют наличию ОГМ совместимого с жизнью, показатель более 5% совпадает с наличием фатальных морфологических церебральных изменений (признаки дислокации мозга в виде формирования отчетливой странгуляционной борозды от вклинения стволовой части в большое затылочное отверстие на базальных отделах образований головного мозга) и свидетельствует о роли ОГМ в танотогенезе (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 - Характеристика морфологических признаков отека головного мозга при различной степени его выраженности (n=60).

Морфологический признак	Показатель отека головного мозга, %		
	Менее 1 (n= 20)	От 1 до 5 (n= 20)	Более 5 (n= 20)
Увеличение массы и размеров головного мозга	75%	100%	100%
Сглаженность извилин	50%	100%	100%
Сдавление боковых желудочков	50%	100%	100%
Странгуляционная борозда	0%	5%	100%

2.2.3. Функциональные и лучевые методы исследования

2.2.3.1. УЗИ головного мозга.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга проводили всем детям с подозрением на ГМ, независимо от возраста при поступлении в стационар и в динамике заболевания (в среднем - $4,5 \pm 1,2$ исследований), сотрудниками лаборатории и отдела функциональных и лучевых методов исследования (руководитель. к.м.н. Войтенков В.Б.). Исследование проводилось по методике транскраниально-чрезродничковой ультрасонографии (Иова А.С., 1996), включающей чрезродничковую ультрасонографию (чрезродничковый доступ - ЧРД) - через большой (с первого дня до 2-х лет), малый и сосцевидный (у новорожденных) роднички и транскраниальную ультрасонографию (транскраниальный доступ - ТКД) – через височную кость и субокципитальный доступ. УЗИ головного мозга проводилось на ультразвуковых аппаратах экспертного класса, оснащенных линейным, конвексным, секторным датчиками с частотным диапазоном 2,5-15 МГц. Исследование головного мозга включало сочетание В-режима с оценкой структуры; режима цветного доплеровского картирования (ЦДК). Согласно используемой методике, при ГМ исследование мягкой, арахноидальной, твердой мозговых оболочек и паренхимы головного мозга проводилось через большой родничок линейным датчиком с частотой 5 МГц во фронтальной плоскости F3 (маркер - отверстия Монро) и далее датчик перемещается вдоль сагиттального шва кпереди в лобную область и кзади в теменную область. В сагиттальной плоскости датчик устанавливался в положении S0 (маркер – Сильвиев водопровод) по средней линии вдоль сагиттального шва, далее датчик перемещается на 1-1,5 см парасагиттально в обе стороны. Структура мягкой оболочки оценивалась в области поясной борозды в сагиттальной плоскости S1 с двух сторон и в проекции верхней лобной борозды во фронтальной плоскости F3. Проходимость ликворных путей, состояние желудочковой системы, паренхимы больших полушарий, ствола мозга, мозжечка оценивалось с помощью секторного и конвексного датчиков (3-5 МГц) в сагиттальной (S0-3), фронтальной (F0-7), горизонтальной (Th 0-2) плоскостях сканирования (Приложения В; Таблицы В.1, В.2).

Для оценки адекватности сосудистой регуляции и мозгового кровообращения всем больным при поступлении и в динамике заболевания ($2,7 \pm 1,4$ исследований) проводилось транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга. Дуплексное сканирование проводилось на ультразвуковых аппаратах: Toshiba Xario модель SSA-660A и Aloka SSD-3500 и включало исследование сосудов каротидного бассейна: средней мозговой артерии М1 сегмента, передней мозговой артерии А1 сегмента; сосудов вертебробазилярного бассейна: задней мозговой артерии Р2 сегмента, позвоночной артерии V4 сегмента, основной артерии; венозной системы.

2.2.3.2. УЗИ зрительного нерва

Для неинвазивной оценки выраженности внутричерепной гипертензии исследовали ширину зрительного нерва (ЗН) в динамике заболевания ($3,2 \pm 1,1$ исследований). Ультразвуковое исследование ЗН проводилось на аппаратах экспертного класса, линейным датчиком с частотой 10 МГц. Датчик помещается на верхнее веко закрытого глаза, в направлении сверху вниз, длительность исследования составляла 3-5 с. Измерение проводилось на уровне до 3 мм от сетчатки.

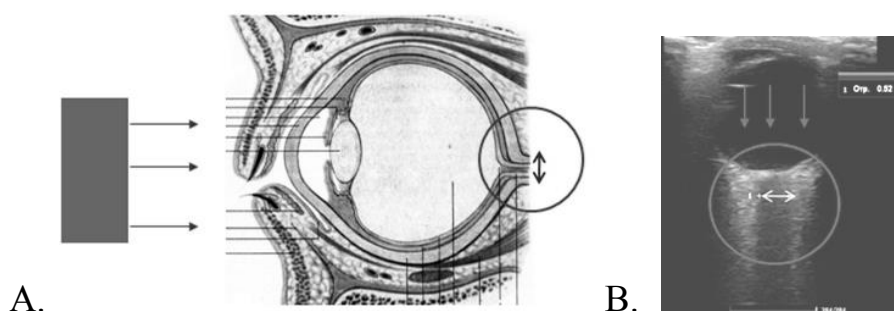


Рисунок 2-1. А. Схема проведения УЗ-исследования зрительного нерва
В. УЗ-изображение зрительного нерва в норме.

У здоровых ($n=25$) ширина зрительного нерва составляет $5,1 \pm 0,18$ мм ($3,9-6,2$ мм) и не зависит от возраста.

2.2.3.4. Экспертные методы нейровизуализации – магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ)

Показаниями к проведению КТ/МРТ головного мозга при ГМ являлись: выраженная стойкая неврологическая симптоматика, необъяснимая длительная лихорадка, фокальные судороги, подозрение на вторичную природу ГМ, повторные случаи заболевания. До 2016 года, исследования проводились в различных детских стационарах Санкт-Петербурга, на базах СПбМАПО, СПбГПМУ, Российско-финской клинике «Скандинавия»; в ряде случаев, КТ головного мозга осуществлялись в ЦРБ перед переводом больных в клинику Центра. С открытием отделения лучевой диагностики в 2016 г. исследования проводятся непосредственно в ДНКЦИБ (заведующая отделением - к.м.н. Н.В.Марченко). При проведении МРТ для оценки состояния церебральных структур, распространенности патологических изменений использовали различные режимы обследования: T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях, SE (спиновое эхо), FSE (быстрое спиновое эхо), IR (Inversion Recovery – время обратного восстановления), FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery-методика, обеспечивающая подавление сигнала свободной воды), DWI (диффузионно взвешанное изображение) для получения изображения, взвешенного по протонной плотности (PD). При проведении DWI-МРТ оценивали коэффициент диффузии. Всем больным проводилось контрастное усиление изображения с использованием препарата омнискан в дозе 0,2 мг/кг, вводимого внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга.

2.2.3.5. Вызванные потенциалы (акустические - АСВП, зрительные - ЗВП, сомато-сенсорные - ССВП)

С целью изучения функционального состояния ЦНС всем детям проводилось исследование акустических коротколатентных стволовые вызванных потенциалов (АСВП) по стандартной методике на 4-х канальном электромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия) [22]. Для регистрации АСВП применялась двухканальная система регистрации, с использованием ипсилатерального и контралатерального отведений. Использовалась моноауральная стимуляция через наушники короткими щелчками длительностью 0,1 мс прямоугольной формы с

частотой подачи сигнала 11,1 Гц и интенсивностью сигнала на 100 дБ (Рисунок 2.2).

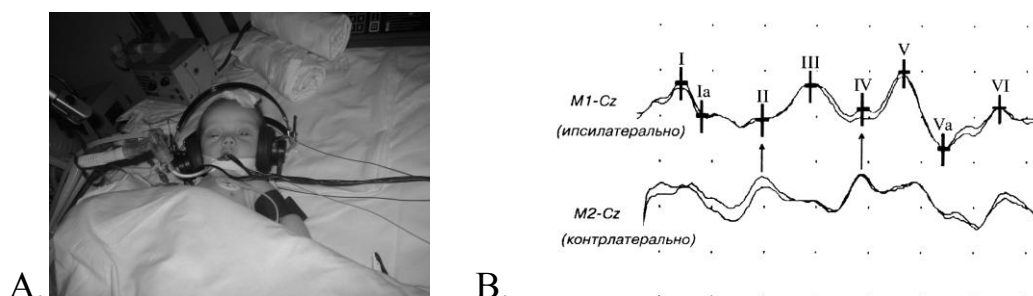


Рисунок 2.2. А. Исследование АСВП у ребенка С.4 мес. с ГМ гемофильной этиологии. В. Форма кривых АСВП.

При анализе акустических стволовых вызванных потенциалов рассчитывались межпиковые интервалы I-V, I-III, III-V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга и наличие пиков I, III и V.

При выявлении нарушения проведения на периферическом участке слухового пути (до I пика АСВП), исследование повторяли через несколько ней и/или проводили дополнительно обследование с помощью метода отоакустической эмиссии (ОАЭ) для уточнения диагноза в случаях подозрительных на СНТ.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) проводились выборочно по стандартной методике с использованием специальных очков и датчиков, помещенных на затылочную область.

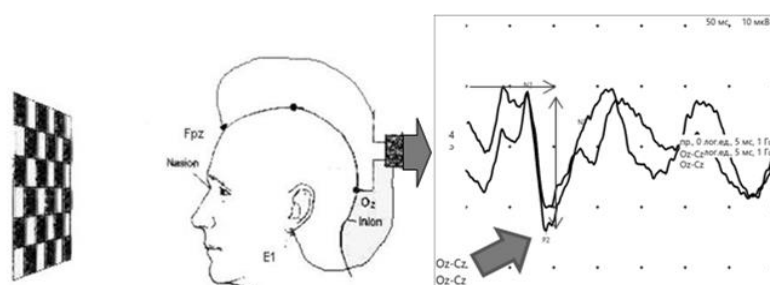


Рисунок 2.3. Схема проведения исследования ЗВП

При исследовании ЗВП на вспышечный стимул выделяют наиболее выраженный пик P2 с позитивным отклонением (соответствует пику P100 ЗВП на паттерн) – латентность P2 и амплитуда зрительного потенциала.

Критериями нарушения ЗВП являются:

- увеличение латентности ответа более 2,5-3 δ
- выраженная межкокулярная разница
- выраженное снижение амплитуды ответа или его отсутствие

Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) проводилось выборочно (при подозрении на смерть мозга) на 4-х канальном приборе «Кипойнт» фирмы «Медтроник» (Дания, США). При исследовании ССВП на стимуляцию n/medianus и n.tibialis регистрировали периферический ответ N8,N9, спинальный потенциал N13, N22, подкорковый потенциал P18, корковые потенциалы N20, P37. Для количественной оценки амплитудных значений коркового ответа P37, для которого характерно значительные колебания в норме, был предложен нормированный показатель коркового ответа по отношению к спинальному потенциалу N22, составлявший в норме 0,23 единицы. При снижении амплитуды коркового ответа, нормированный показатель возрастал до 1-4 ед.

2.2.4. Статистические методы обработки данных.

Анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ: Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP, программы GraphPad Prism (версия 4.0).

Использовались параметрические и непараметрические методы вариационной статистики. Проводился расчет средних величин, стандартной ошибки средней, стандартного отклонения. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента, χ^2 Пирсона, U критерия Манна-Уитни, точного метода Фишера. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Наличие связи между явлениями оценивали с помощью четырехпольных таблиц сопряженности, расчета коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена, коэффициента сопряженности. При показателях $\geq 0,7$ связь оценивали, как сильную, при 0,69-0,3, как умеренную, $\leq 0,3$, как слабую. Достоверность данных учитывали при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

3.1. Структура гнойных менингитов у детей и динамика летальности за период 1990-2017 гг.

На основании изучения 1789 случаев ГМ, госпитализированных в ДНКЦИБ изучена динамика заболеваемости, летальности и этиологической структуры заболевания в течение периода 1990-2017 гг. (Таблица 3.1; рисунок 3.1.)

Таблица 3.1 - Этиологическая структура гнойных менингитов и показатели летальности у пациентов, госпитализированных в ДНКЦИБ в период 1990-2017гг.

Год	ГФМИ *		ПН		НiвМ		МНЭ		прочие (ПрмМ)		Гнойных менинги-тов		Летальность
	всего	ex. let.	всего	ex. let.	всего	ex.let.	всего	ex. .let.	всего	ex. .let.	всего	ex. let.	%
1990	72	8	22	0	9	0	13	4	2	0	118	12	10,2
1991	83	6	17	0	7	0	34	3	1	0	142	9	6,34
1992	46	5	3	0	19	5	32	4	0	0	100	14	14
1993	48	2	17	2	12	1	15	2	1	0	93	7	7,5
1994	36	1	14	1	5	0	32	2	1	0	88	4	4,55
1995	49	4	10	0	10	1	17	3	0	0	86	8	9,3
1996	30	2	10	0	3	0	19	0	1	0	63	2	3,2
1997	34	5	10	1	29	2	12	1	0	0	85	9	10,6
1998	25	0	12	4	11	1	6	0	0	0	54	5	9,3
1999	30	2	7	0	12	1	5	2	0	0	54	5	9,3
2000	21	0	16	2	14	2	5	2	0	0	56	6	10,7
2001	17	1	8	0	10	0	10	1	2	0	47	2	4,25
2002	28	1	6	0	7	1	12	2	0	0	53	4	7,55
2003	36	1	5	0	14	0	7	1	0	0	62	2	3,23
2004	32	2	7	1	11	1	8	2	1	0	59	6	10,17
2005	23	2	4	0	16	0	9	2	0	0	52	4	7,69
2006	22	1	2	0	12	1	14	1	2	0	52	3	5,77
2007	28	2	4	2	14	0	24	0	2	0	72	4	5,56
2008	21	0	2	0	15	0	15	0	0	0	53	0	0
2009	24	5	4	0	16	0	25	3	0	0	69	8	11,59
2010	28	0	2	2	14	0	27	1	1	0	72	3	4,17
2011	21	2	3	0	8	0	21	0	0	0	53	2	3,8
2012	18	1	3	1	12	0	13	0	1	0	47	2	4,25
2013	16	3	6	2	7	0	7	0	1	0	37	5	13,51
2014	24	2	0	0	6	0	9	2	0	0	39	4	10,26
2015	12	2	0	0	9	0	7	0	0	0	28	2	7,14
2016	15	3	1	0	3	0	2	0	1	0	22	3	13,63
2017	21	5	4	1	5	0	3	0	0	0	33	6	18,18

Год	ГФМИ *		ПН		НибМ		МНЭ		прочие (Прмм)		Гнойных менинги-тов		Летальность
	ИТО-ГО												
	860	68	199	19	310	16	403	38	17	0	1789	141	
Относительная летальность (%)													
	7,6±6,2		11,6±8,2		4,1±2,6		11,1±7,3		0		8,0±4,6		

Примечание: *) ММ и смешанные формы МИ

Проведенный анализ показал трехкратное снижение заболеваемости ГМ у детей в период с 1990 по 2017 годы, при доминировании во все годы, трех основных возбудителей *N.meningitidis*, *H.influenzae Str.pneumoniae* (76,5% от общего числа ГМ, 98,8% от числа этиологически верифицированных) (Рисунок 3.1.).

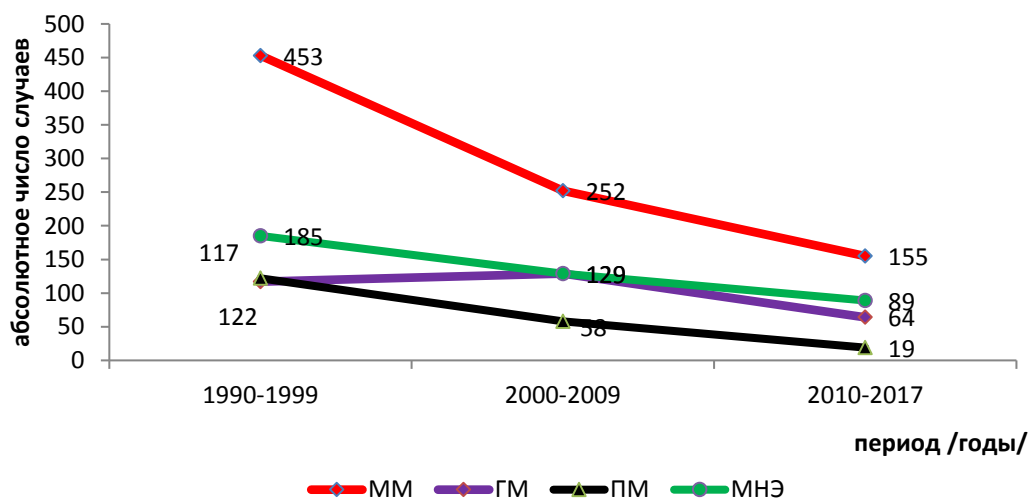


Рисунок 3.1. Динамика заболеваемости ГМ различной этиологии у детей в Санкт-Петербурге в период 1990-2017гг.

Максимальное количество заболеваний было вызвано *N.meningitidis* (менингококковые менингиты и смешанные формы МИ), составляя $47,8\pm 9,6\%$ от всех случаев ГМ. При общем преобладании ММ, доля их в общей структуре этиологически верифицированных ГМ значительно колебалась в разные годы: максимальные показатели регистрировались в 1990, 2011, 2016, 2017 гг. (соответственно 61%, 61,5%, 68%, 63%), минимальные в 1998, 2005, 2008,

2011годах (соответственно 46%, 44%, 41%, 38%). Анализ динамики серогрупповой структуры менингококков, выделенных от больных ГФМИ за последние 20 лет показал, что при сохраняющемся доминировании NMB, к настоящему времени наблюдается более, чем десятикратный рост NMW по сравнению с 1998-2007гг. (Рисунок 3.2). На 2017 год NMW составил 19,4% в структуре ГФМИ, NMB 50,0%, NMC-16,7%, NM н/у -13,9%.

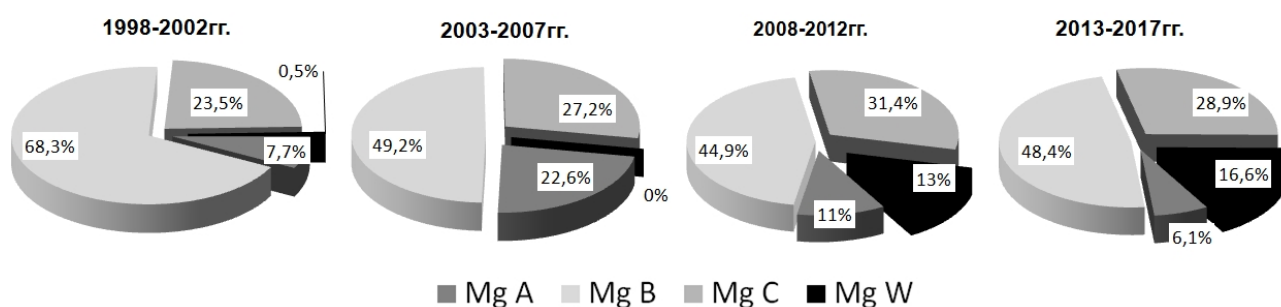


Рисунок 3.2. Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных от детей с генерализованными формами менингококковой инфекции в период 1998-2017гг.

Соотношение пневмококковых и гемофильных менингитов в структуре ГМ варьировало в разные годы с преобладанием то ПМ, то Нib-М. В ходе исследования было выявлено, что максимальная доля ПМ в структуре ГМ отмечалась в 2000 году, составив 28%, тогда как в 2014, 2015 гг. случаи ПМ у детей не регистрировались. В условиях отсутствия обязательной вакцинации детей от гемофильной инфекции, рост случаев НibМ отмечается каждые 8-10 лет; минимальный удельный вес Нib-М в структуре ГМ отмечен в 1996 году -4,8%, максимальный - в 1998 году, составив 34% (Таблица 3.1). В целом, доли пневмококковых и гемофильных менингитов за весь рассматриваемый период составили $10,5 \pm 6,9\%$ и $18,7 \pm 7,9\%$ соответственно. ГМ иной этиологии регистрировались в единичных случаях, составив 1,4% от всех ГМ (n=17), из них: случаи, вызванные *Staphylococcus aureus* - в 10, *Streptococcus c/g B* - в 4-х случаях и по одному эпизоду ГМ, обусловленных *E.coli*, *Listeria monocytogenes* и

Kl.pneumoniae. Доля заболеваний с не верифицированной этиологией ГМ в различные годы варьировала от 8,9 до 39,6%, составив в среднем $21,9 \pm 9,8\%$.

В ходе проведенного анализа установлено, что за период 1990-2017 гг из 1789 случаев ГМ у детей, 141 окончился летальным исходом (ММ: $n=68$, ПМ: $n=19$, ГМ: $n=16$, МНЭ: $n=38$). Общая летальность от ГМ за период 1990-2017 гг. составила $8,0 \pm 4,6\%$. В зависимости от конкретной этиологии летальность составила: при генерализованной менингококковой инфекции (ГФМИ) (менингитах и смешанных формах) – 7,9%; при ПМ – 9,5%, при HibM -5,2%, при МНЭ – 9,4%. (Рис.3.3, таблица 3.1.)

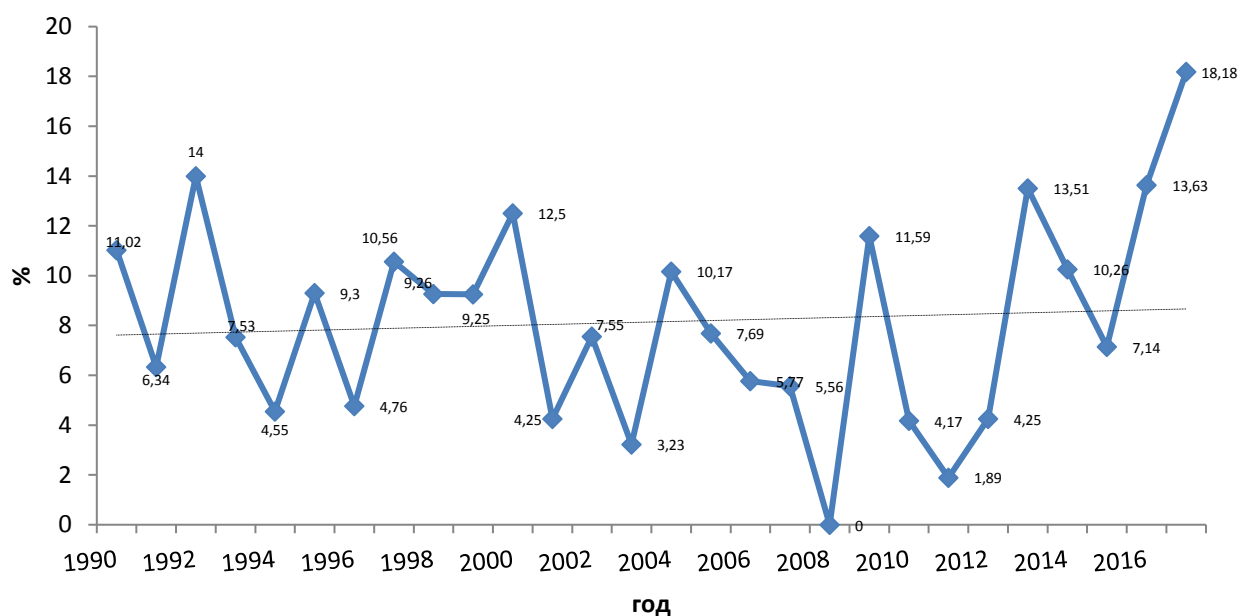


Рисунок 3.3. Динамика летальности от гнойных менингитов у детей за период 1990-2017 гг.

В результате проведенного исследования было выявлено, что летальность при ГМ конкретной этиологии значительно варьировала в разные годы; максимальные показатели наблюдались при МНЭ и ПМ: при МНЭ в 1990 и 1999 годах, соответственно - 30,8% и 40%, при ПМ в 1998, 2013 годах - 33%, в 2007г - 50%; в 2010 г из 2-х случаев заболевания оба закончились летальным исходом.

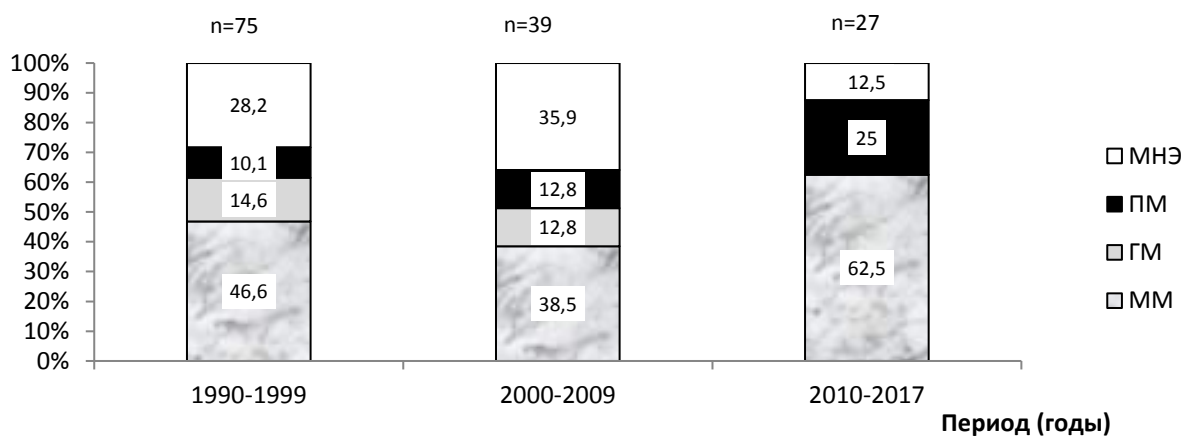


Рисунок 3.4. Этиологическая структура летальных исходов от бактериальных гнойных менингитов у детей в периоды 1990-2017 гг.

Этиологическая структура случаев ГМ, закончившихся летальным исходом в последние годы значительно изменилась. На фоне отсутствия регистрации у детей, с 2009 года, летальных исходов от гемофильных менингитов и 3-х кратного снижения этиологически не расшифрованных менингитов, резко возрасла доля летальных случаев, вызванных *N.meningitidis* (62,5% vs 38,5%, $p < 0,05$) и *S.pneumoniae* (25% vs 12,8, $p < 0,05$) (Рисунок 3.4.).

В ходе проведенных исследований установлено, что на фоне 3-х кратного снижения заболеваемости ГМ у детей в период 1990-2017 гг, показатели летальности не имеют тенденции к снижению, составив в среднем $8,0 \pm 4,6\%$; максимальные показатели летальности отмечаются при ПМ - $11,6 \pm 8,2\%$ и МНЭ - $11,1 \pm 7,3\%$, минимальные при НибМ - $4,1 \pm 2,6\%$.

3.2. Клиническая характеристика гнойных менингитов

3.2.1. Возрастная структура, особенности преморбидного фона при гнойных менингитах различной этиологии

Проведенное исследование показало, что вне зависимости от этиологии ГМ, среди заболевших доминировали дошкольники на долю которых пришлось 80,1%, (от 1 мес до 1 года – 31,4%, от 1 до 3-х лет- 28,7%, от 3х до 6 лет 20,0%),

дети младшего и среднего школьного возраста составили 11,8%, подростки -8.1% от общего числа случаев ГМ.

При общем преобладании среди заболевших детей раннего возраста в возрастной структуре имелись различия в зависимости от этиологии ГМ. (Таблица 3.2.).

Таблица 3.2 - Характеристика возрастной структуры при гнойных менингитах различной этиологии.

Этиология ГМ	Число больных		Возраст									
			от 1 мес до 1 г		от 1 г до 3 л		от 3 л до бл		от бл до 12 л		от 12 л до 18 л	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ММ	860	48,1	264	30,7	286	33,3	134	15,6	87	10,1	89	10,3
ПМ	199	11,1	105	52,7	23	11,6	26	13,1	39	19,6	6	3,0
HibM	310	17,3	81	26,1	128	41,3	97	31,3	4	1,3	0	0
ПрМ	17	1,0	15	88,2	1	5,9	0	0	0	0	1	5,9
МНЭ	403	22,5	97	24,1	76	18,8	101	25,1	80	19,8	49	12,2
Всего , n/%	1789/100,0		562/31,4		514/28,7		358/20,0		210/11,8		145/8,1	

Среди пациентов с ММ 64 % пришлось на детей первых 3-х лет жизни, при HibM доминировали дети в возрасте 1-3 лет, составив 41,3%, основную часть пациентов с ПМ составили дети первого года жизни -52,7%, ПрМ в 88,2% диагностировали у пациентов первых месяцев жизни. МНЭ регистрировали во всех возрастных группах без достоверного превалирования в какой-либо из них.

Перинатальное поражение ЦНС, клинически выразившееся в наличии темповой задержки психомоторного и речевого развития (ТЗРР), отмечалось у 29,9% (n=530) детей с ГМ; у 17 детей (1%), большая часть которых являлась воспитанниками ПНДР, заболевание развивалось на фоне имеющегося грубого органического поражения ЦНС, вследствие перенесенного ранее тяжелого ишемически-гипоксического поражения, внутрижелудочковых кровоизлияний либо врожденных аномалий, связанных с наследственно-генетической патологией. Предшествующая ГМ ЗЧМТ, тяжелая соматическая патология:

сахарный диабет, гипотиреоз, хронический пиелонефрит, бронхиальная астма, нефротический синдром, ювенильный артрит, встречалась в единичных случаях во всех группах пациентов (Таблица 3.3.). Указание на вакцинацию, проведенную накануне или в день заболевания, отмечено в 5-и случаях (0,3%). Развитие ГМ не являлось осложнением прививки, а расценивалось как осложненное течение поствакцинального периода (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Характеристика преморбидного фона при гнойных менингитах различной этиологии у детей (n=1772).

Сопутствующая патология/фоновые заболевания	ММ (I) n=860		HibM (II) n=310		ПМ(III) n=199		МНЭ (IV) n=403		p [#]
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Со стороны ЦНС	160	18,6	74	32,6	58	29,1	161	39,3	I:II-IV p<0,001; II:III p>0,1; III:IV p<0,01; II:IV p≥0,05
Соматическая патология*	12	1,4	4	1,3	4	2,0	5	1,2	I:II:III:IV > 0,5
ОРВИ накануне ГМ	208	24,2	164	52,8	128	64,4	154	38,2	II-IV:I p<0,001; II:IV p<0,001; II:III p<0,01
Отит	45	5,2	44	14,2	38	19,0	68	16,8	I:II-IV p<0,001 II:III :IV p>0,1;
Синусит	2	0,2	15	4,8	16	8,0	12	2,9	I:II-IV p<0,005 II:III-IV p>0,5; III:IV p<0,05
ЗЧМТ	2	0,2	1	0,3	2	1,0	6	1,5	I:II:III:IV p>0,5
Поствакцинальный период	3	0,3	2	0,6	-	-	-	-	

Примечание: [#]) - статистически значимые различия между группами по t критерию Сьюдента
*) состояния, требующие постоянной медикаментозной коррекции

При ГМ не менингококковой этиологии с поступления в стационар в 3-4 раза чаще, чем при ММ диагностировали отит, в 15-40 раз чаще – синусит (Таблица 3.3).

3.2.2. Клинико-лабораторная характеристика гнойных менингитов у детей

При изучении клинико-лабораторных особенностей ГМ у детей в зависимости от возраста и этиологии заболевания, установлено, что общепаразитарные проявления в дебюте были схожими – стойкая

«центрального» характера лихорадка, вялость, анорексия с последующим присоединением менингеальной и общемозговой симптоматики. Выявлено, что, относительно небольшой процент (40%) вербальных жалоб на головную боль в дебюте заболевания, определялся возрастной структурой пациентов с преобладанием детей раннего возраста. У больных старше 6 лет во всех случаях ММ и Нib-M, осложненных развитием рефрактерного септического шока (СШ), имелись жалобы на боли в животе, и конечностях (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Характеристика клинических проявлений в дебюте гнойных менингитов различной этиологии (n=1772)

Жалобы/симптом	ММ (I) n=860		Нib-M (II) n=310		ПМ(III) n=199		МНЭ (IV) n=403		p (t-критерий Стьюдента)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Головная боль	280	32,6	112	36,1	65	32,6	220	54,6	I:II:III p>0,5; I,II,III:IV p<0,05
Боли в животе	72	8,4	2	0,6	0	0	0	0	I:II p<0,01
Мышечные боли	98	11,4	5	1,6	9	4,5	36	8,9	I:IV >0,05; II:III p>0,1; I:II,III p<0,001;
Температура °C, (M±m)	39,5±0,3		39,7±0,5		39,3±0,5		39,3±0,7		I:II:III:IV p> 0,5
рвота	628	73	210	67,7	111	55,8	244	59,9	I:II p>0,05;II:III p<0,005; II:IV p<0,02; I:III,IV p<0,05
Жидкий стул	64	7,9	27	8,7	13	6,5	31	7,6	I:II:III:IV p>0,5
сыпь	653	75,9	50	16,1	36	18,1	0	0	I:II,III p <0,001 II:III p>0,5
Диссомния	860	100	310	100	199	100	403	100	
Нарушение сознания	310	36,0	167	53,9	135	67,8	171	42,0	I:II-IV p<0,005 III:II,IV p<0,05
Менингеальные симптомы	361	41,9	273	88,1	167	83,9	273	67,1	I:II-IV p<0,005 IV:II,III p<0,005 II:III p >0,8
судороги	74	8,6	38	12,3	56	28,1	21	5,2	I:II p≥0,05; I:IV p<0,05; I,II,IV:III p<0,001
Очаговая неврологическая симптоматика	30	3,5	76	24,5	98	49,2	43	10,5	I:II-IV p<0,01 II:III p>0,05 IV:II,III p<0,01
Нарушение гемодинамики	174	20,2	16	5,2	62	31,1	25	6,27	III:I,II,IV p<0,01 I:II,IV p<0,005

Рвота (учащение срыгиваний у детей раннего возраста) отмечалась у 73% больных при ММ, несколько реже при ГМ иной этиологии. Статистически значимых различий в частоте появления жидкого стула в дебюте ГМ не отмечалось (6,5-8,7%). Геморрагическая сыпь наблюдалась в 75,9% при ММ и значительно реже при HibM (16,1%) и ПМ (18,1%).

Наличие менингеальных симптомов выявлялось у большинства пациентов с менингитами не менингококковой этиологии, реже – в 41,9% при ММ. В 54% случаев у детей отмечалась диссоциация менингеальных симптомов: ригидность мышц затылка выявляли в 88%, симптом Брудзинского (верхний) в 54%, симптом Кернига в 42% случаев. Выраженность менингеальных симптомов не всегда коррелировала со степенью интратекального воспаления: в 12,5% случаев (ПМ и HibM), у детей, поступающих в стационар в крайне-тяжелом состоянии - в атонической коме с признаками дислокационного синдрома, менингеальные симптомы не выявлялись либо были выражены незначительно, в то же время, отчетливая менингеальная симптоматика определялась у 61% больных с ММ осложненным рефрактерным септическим шоком, с незначительным лейкоцитозом. Проявления диссомнии в дебюте ГМ отмечали у всех больных вне зависимости от этиологии и величины лейкоцитоза. Судороги отмечались в 10,5% случаев от общего числа больных с ГМ, с статистически значимым преобладанием среди пациентов с ПМ. По характеру, в 1/3 эпизодов (n=72/38,1%) судороги носили характер простых фебрильных, в остальных случаях (n=117/61,9%), развитие эпилептических судорог было связано с интратекальными осложнениями (нарастающий ОГМ, церебральный инсульт, СДВ) либо развитием инфекционно-токсической энцефалопатии, усугубляемой церебральной ишемией в случаях, сопровождавшихся рефрактерным септическим шоком.

В ходе проведенных исследований установлено, что гемодинамические нарушения, связанные с острой сердечно-сосудистой недостаточностью, преобладали у детей с ММ (20,2%) и ПМ (31,1%). Нарушение гемодинамики при ММ было вызвано развитием септического шока, при ПМ - нарушением

центральной регуляции за счет развития ОГМ с вовлечением в процесс стволовых и бульбарных отделов мозга при развитии дислокационного синдрома.

Анализ медицинской документации показал, что сроки поступления в стационар, от начала заболевания, колебались от 2 часов до 13 (!) суток, составив в среднем: $1,8 \pm 0,4$ суток при ММ, $2,4 \pm 0,6$ при Ниб-М; $3,0 \pm 0,8$ при ПМ, $3,0 \pm 0,5$ при МНЭ. В ходе проведенных исследований было установлено, наличие слабой силы связи исходов со сроками госпитализации от начала заболевания ($\phi=0,211$; $p=0,002$;). Отсроченная госпитализация пациентов была связана как с поздним обращением родителей за помощью, так и с недооценкой тяжести состояния пациентов врачами догоспитального этапа. Незамедлительная госпитализация после первого вызова «03» происходила во всех ситуациях, когда при первичном осмотре обнаруживали наличие геморрагической сыпи, при развитии судорог, глубоком угнетении сознания, в 32% случаев, даже при явных симптомах ССВР, нарастающей ВЧГ, пациенты госпитализировались только после повторных вызовов скорой помощи, на фоне резко прогрессирующего утяжеления состояния.

Непосредственно в ДНКЦИБ первоначально из дома госпитализировалось 62,5% пациентов ($n=1118$), 17% ($n=305$), поступали переводом из ЦРБ Ленинградской области, еще 20,5% ($n=367$) – из различных стационаров Санкт-Петербурга. Период пребывания пациентов от момента поступления в первый стационар до перевода в ДНКЦИБ колебался от нескольких часов до 6 суток, составив в среднем $2,6 \pm 1,8$ суток для Петербургских и $4,6 \pm 1,8$ суток для областных медицинских учреждений. Проведенный анализ показал, что при переводах из других стационаров, у трети детей (34%; $n=97$) транспортировке возникало резкое ухудшение состояния

В ходе исследования не выявлено зависимости исхода ГМ от места первичной госпитализации ($\phi=0,09$; $p=0,16$,). Однако, установлена сопряженность ($\phi=0,46$; $p<0,001$) осложненного течения заболевания с первичной госпитализацией в непрофильные стационары. Анализ зависимости варианта течения ГМ от сроков госпитализации в стационар, выявил наличие сопряженности осложненного течения с временем поступления ребенка в

стационар от начала заболевания, однако было установлено, что сила данной взаимосвязи отличается при ГМ различной этиологии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Характеристика зависимости течения гнойного менингита от поздней госпитализации (позднее 2-х суток от начала заболевания).

Этиология ГМ	ϕ	p	Сила связи
ММ	0,09	0,9	не существенная
Hib-М	0,158	0,03	слабая
ПМ	0,441	<0,001	средняя
МНЭ	0,326	<0,001	средняя
ГМ (все)	0,25	<0,001	слабая

ϕ - коэффициент сопряженности

Установлено, что, средней силы связь между сроками госпитализации и наличием осложненного течения ГМ имеет место при ПМ ($\phi=0,441$) и HibM ($\phi=0,326$), тогда как при ММ данных закономерностей не выявляется: в первые сутки от начала заболевания поступали 81% пациентов с осложненным и 74% с неосложненным течением ($p>0,05$).

В ходе исследования установлено, что в период 1990-2017гг 81,6% пациентов с ГМ ($n=1460$) изначально госпитализировались в ОРИТ. Тяжесть состояния на момент госпитализации была обусловлена проявлениями синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и/или развернутой клиникой тяжелого бактериального сепсиса (48,2%), септического шока (12,4%) в сочетании с различной степени выраженности церебральной недостаточности (68%). 18,4% детей с ГМ, поступали в стационар с подозрением на ОРВИ/ОКИ и, в половине случаев, первоначально госпитализировались на «непрофильные» отделения, что было связано как с недооценкой клинико-anamnestических данных, так и с относительно компенсированным состоянием ребенка при первичном осмотре.

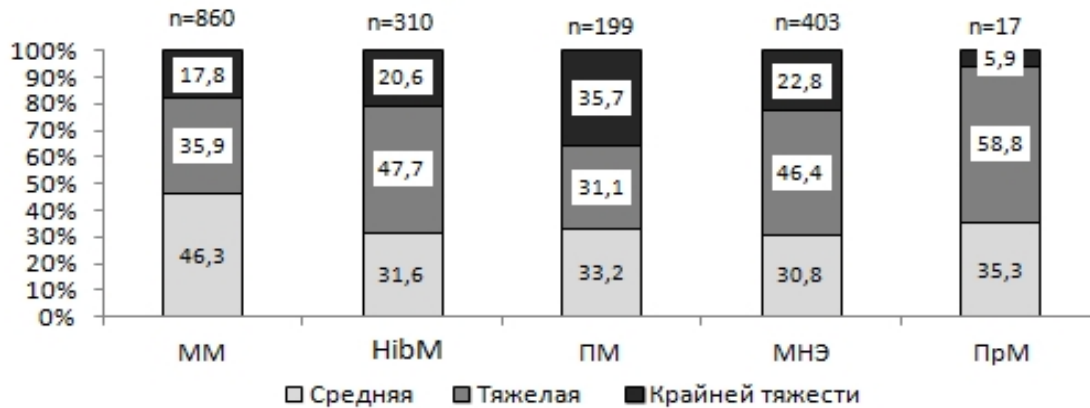


Рисунок. 3.5 Характеристика больных по степени тяжести при различной этиологии гнойного менингита.

В результате проведенного анализа было выявлено, что более 60% ГМ у детей имело тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести (Рисунок 3.5.). Наибольшая доля заболеваний, характеризующихся крайней степенью тяжести, наблюдалась при ПМ - 35,7% от всех случаев, вызванных *Str.pneumoniae*, тяжелой степени - при HibM и МНЭ (соответственно 47,7 и 58,8%). Достоверных различий в частоте заболеваний средней степени при ГМ различной этиологии выявлено не было.

Вне зависимости от этиологии, для ГМ, характеризующихся средней степенью тяжести, течение заболевания было неосложненным, при крайней степени тяжести заболевания, наоборот, характерно было осложненное течение в 100% случаев. У трети больных с тяжелой степенью тяжести ГМ (36,7%) течение заболевания расценивали, как неосложненное, учитывая регресс патологической симптоматики в первые 72 часа от момента госпитализации, санацию ЦСЖ и полное клиничко-лабораторное выздоровление в сроки, соответствующие рекомендованному для неосложненного течения ГМ конкретной этиологии, курсу антибактериальной терапии (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Характеристика течения гнойных менингитов в зависимости от степени тяжести (n=1895).

Степень тяжести	Течение гнойного менингита				p (по t-критерию)
	Неосложненное		Осложненное		
	n	%	n	%	
Средней тяжести	692	100	0	0	
Тяжелая	263	36,7	453	63,3	< 0,01
Крайней тяжести	0	0	381	100	

Вышесказанное подтверждается следующим клиническим примером случая ГМ тяжелой степени с неосложненным течением: ребенок Г. 2г6м, и.б. №5736, находился в клинике ДНКЦИБ с 14.10. по 27.10.06 с диагнозом основным: генерализованная менингококковая инфекция, вызванная *N.meningitidis* с/г А. Менингококкемия, гнойный менингит. Тяжелая форма. Осложнения: септический шок от 14.10.06.

Анамнез жизни: от V беременности, 2-х срочных родов, m=4800, рост -55 см, грудное вскармливание до 1,5 мес., на «Д» учете нефролога – пиелонефрит (с 1,5 мес), гастроэнтеролога по поводу рефлюкс-эзофагита.

Из анамнеза болезни было известно, что в течение недели до поступления в ДНКЦИБ ребенок переносил ОРВИ: отмечались катаральные явления на фоне нормальной температуры тела, получал амбулаторное лечение, 13.10 на прогулке в детском саду упала с высоты собственного роста, ударилась головой, потери сознания, рвоты не было. Вечером 13.10- подъем температуры до 38,5°C, в ночь на 14.10 (23.³⁰) отмечалась рвота, t°- 39,4°C, плохо снижалась на фоне жаропонижающих. 14.10 в 14 час первые элементы пятнисто-папулезной сыпи на туловище, руках. Диурез снижен - с начала лихорадки мочилась дважды. На дому, бригадой скорой помощи был обеспечен периферический сосудистый доступ: введен преднизолон – (60 мг в/м, 180 в/в, реополиглюкин, в/м введена «литическая» смесь. Гемодинамика при транспортировке: ЧСС150, АД 75/55 мм рт.ст.

При поступлении в ОРИТ ДНКЦИБ состояние тяжелое за счет проявлений ССВР и ВЧГ. Кожа бледная, пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическими элементами на туловище, конечностях, коже лба, обильная. АД – 130/70 мм РТ. ст., ЧД- 28/мин, ЧСС-140/мин. Сознание сомнолентное (13-14). В неврологическом статусе без очаговости, глубокие сухожильные рефлексы оживлены,

положительные симптомы ригидности мышц затылка, Кернига. НСГ – патологии не выявлено, АСВП – без патологии. Кл.ан. крови: L – $18,7 \times 10^9$, НФ-69%, Тг – 126×10^9 /л, СОЭ- 50 мм\ч, ВСК – 2-3,50 мин, – АЛТ-9,7, АСТ – 32,6, K^+ – 4,3 ммоль/л, Na^+ – 142 ммоль/л, Мочевина – 78,0 ммоль\л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, креатинин – 62 ммоль/л, общий белок – 73,0 г/л. ЦСЖ (от 15.04) Цитоз – 1006×10^6 /л (НФ-75%, МН-24,4%, МФ-0,6%); белок- 0,46 г/л; глю 2,7 ммоль/л.

С поступления продолжена инфузионная, начата антибактериальная терапия (получала: десказон, цефтриаксон (азаран), маннитол (однократно), мексидол). На фоне терапии быстрая стабилизация состояния: общемозговая симптоматика, лихорадка – купированы в течение первых суток, менингеальные симптомы регрессировали к 4-м суткам. Контрольная ЛП от 20.10 (8-й д.б.) – ЦСЖ 17×10^6 /л (МН 88%, ПН 12%), белок- 0,3 г/л. В клиническом анализе крови без воспалительных изменений. Выписана на 13 день без осложнений с полным клинико-лабораторным выздоровлением.

Случай демонстрирует гладкое течение ММ у ребенка с отягощенным преморбидным фоном. Не исключено, что провоцирующим фактором для развития ГМ явилось падение, а предрасполагающим моментом, перенесенное накануне ОРВИ. Несмотря на то, что к моменту приезда бригады «СП», у ребенка выявлялись начальные признаки СШ, четкие действия врачей на догоспитальном этапе позволили поддержать гемодинамику в процессе транспортировки в стационар. Интенсивная инфузионная терапия с быстро начатым введением антибиотика в ОРИТ, способствовали предотвращению дальнейшего прогрессирования гемодинамических нарушений, развертывания ДВС-синдрома, СПОНа.

Крайне тяжелая степень тяжести ГМ характеризовались осложненным течением с развитием СПОНа. Во всех случаях отмечалось наличие церебральной недостаточности, обусловленной, как, непосредственно, текущим истратекальным воспалением, так и дисметаболическими нарушениями, диффузной или локальной церебральной ишемией при развитии очаговых интракраниальных (инфаркты, васкулиты, эмпиема и пр.) или системных осложнений, среди которых наиболее часто отмечалось развитие СШ и ДВС-синдрома (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Характеристика основных внекраниальных осложнений гнойных менингитов различной этиологии у детей (n=895).

Осложнение	ММ; n=407		ГМ; n=193		ПМ; n=77		МНЭ; n=218		t-критерий Стьюдента, p
	I		I		III		IV		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Септический шок	78	19,2	9	4,7	0	0	4	1,8	I:II-IV p<0,001
ДВС-синдром	10 6	26,0	44	22,8	17	22,1	30	13,7	III:IV p>0,05; I:II:III p>0,05; IV:I-III p<0,05
СПОН	98	24,1	48	24,8	48	62,3	22	10,1	I:II p>0,05; IV:I-III p<0,001; III:I,II p<0,01

В ходе исследования установлено, что развитие СШ достоверно чаще наблюдалось при ММ по сравнению с ГМ иной этиологии. ДВС-синдром диагностировали при ГМ различной этиологии, при МНЭ достоверно реже, чем при ММ, ПМ и HibM. Максимальная частота развития СПОНа характерна для ПМ-62,3%.

Представляется клинический пример ГМ крайней степени тяжести с осложненным течением - история болезни ребенка К., 1г1м, который находился в ДНКЦИБ с 20.04 по 28.05.04, и.б.№ 2288 с диагнозом основным: генерализованная форма гемофильной инфекции, гнойный менингоэнцефалит, септицемия. Осложнения: отек головного мозга, ишемический инсульт в бассейне левой СМА. СПОН (ОССН, ОДН, ОЦН). Симптоматическая эпилепсия, правосторонний гемипарез, смешанная асимметричная гидроцефалия.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности. Роды срочные, физиологические, масса при рождении 3800, рост 50 см, Апгар 8/9баллов. Психо-моторное развитие до заболевания – без особенностей. Проявления пищевой аллергии. Профилактические прививки – по индивидуальному графику (в связи с периодическим обострением аллергодерматита).

Накануне поступления в стационар, в 14.00 после дневной прогулки подъем температуры до 38,7°C, вялость, сонливость. На фоне приема эффералгана - снижение температуры до 37,5°C, однако в 22.40 – повторный подъем до 39,7°C. Ночью спал беспокойно. Утром 20.04 родители не могли добудиться, в 7.³⁰ –

клонические судороги в правых конечностях на фоне утраты сознания. Бригадой «СП» на дому введен диазепам – с кратковременным эффектом, при транспортировке в стационар в машине – повторный приступ судорог, которые сохранялись на момент поступления в стационар, приняв статусное течение.

Поступил в ДНКЦИБ через 18 часов от начала заболевания в состоянии крайней степени тяжести; при поступлении сознание на уровне 6б ШКГ, фокальные судороги в правых конечностях. ЧСС-132/мин, в 1 мин, АД 85/46 мм рт.ст. Кожные покровы бледные с синюшным оттенком гипотермией дистальных отделов конечностей, симптом Гведала 8с.

В неврологическом статусе: Глазные щели равные, плавающие движения глазных яблок, зрачки D>S =2 мм, фотореакции отсутствуют, корнеальные, конъюнктивальные рефлексы не вызываются, сглаженность правой носогубной складки. Глубокие рефлексы D>S, глубокий правосторонний гемипарез. Брюшные рефлексы не вызываются. Ригидность затылочных мышц - +++, симптомы Кернига, Брудзинского не вызываются. В клиническом анализе крови: Э- $3,9 \times 10^{12}$ /л; Нв-106 г/л, Лей- $12,1 \times 10^9$ /л, Э-1, Ю-2%, ПЯ-48%, СЯ-26%, Л-16%, М-7%, Тр- 79×10^9 /л, СОЭ-55 мм/ч. СРБ-260 ед. R-грамма легких – без патологии, со стороны ЛОР-органов патологии не выявлено. Окулист- начальные признаки ОДЗН. С поступления диагноз расценивался как течение генерализованной бактериальной инфекции, ГМ, осложненной развитием отека головного мозга, септическим шоком. ИВЛ, комплексная этио-патогенетическая терапия с момента госпитализации в ОРИТ. К 21.04 – стабилизация гемодинамики – проведена ЛП: плеоцитоз -3530×10^6 /л (НФ-98%), белок-1,9 г/л, глюкоза 1,2 ммоль/л. При бактериологическом исследовании из крови и ЦСЖ выделена *Hib* 1-го биовара. НСГ 21.04 – УС-признаки ОГМ, без смещения срединных структур; 25.04 – УС признаки инфаркта в бассейне СМА слева.

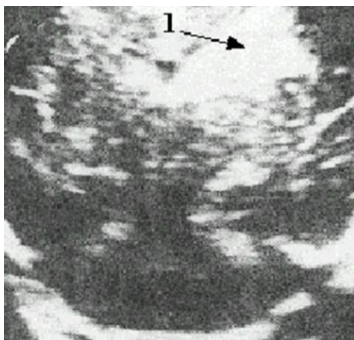


Рисунок 3.6 НСГ ребенка К., 5-й день болезни. Стрелка указывает на локализацию инфаркта

На 11-й день от начала заболевания (29.04) проведена КТ головного мозга с контрастным усилением – КТ признаки менингоэнцефалита, ишемического инфаркта в бассейне левой СМА.

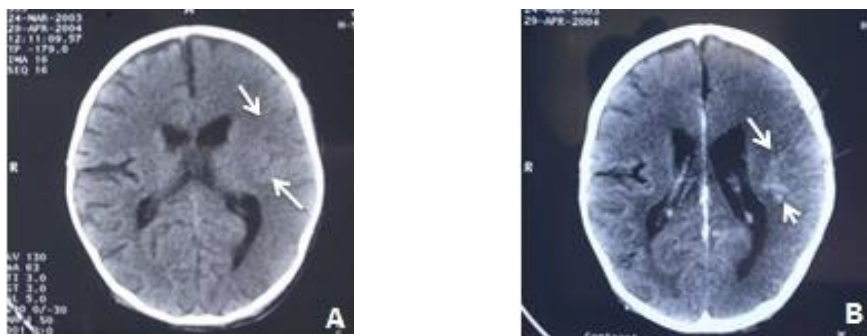


Рисунок.3.7. КТ головного мозга ребенка К., 1г1м диагноз: Генерализованная форма гемофильной инфекции, гнойный менингит, ишемический инсульт в бассейне левой среднемозговой артерии; 11-й день от начала болезни А.- без контрастного усиления, В-с контрастом

На фоне терапии: (ИВЛ 20-27.04, противошоковая терапия, противоотечная, цефтриаксон (лендацин), пентаглобин, конвулекс, неотон) относительная стабилизация состояния. Экстубирован 27.04. выраженные проявления энцефалопатии, судороги не повторялись, однако отмечалась утрата всех приобретенных к моменту заболевания навыков выраженные явления лобно-мозжечковой атаксии, грубый гемипарез более выраженный в руке. Санация ЦСЖ к 30.04 (10-й д.б.) плеоцитоз: 82/3, белок 0,3 г/л, глю 2,2ммоль/л.

30.04 ЭЭГ-выраженные диффузные нарушения метаболизма корковых нейронов, снижение биоэлектрической активности головного мозга в передних отделах левого виска.

30.04 для продолжения терапии был переведен на отделение нейроинфекций клиники. Получал: диакарб, аспаркам, пирацетам, конвулекс, ФТЛ (ЛФК, легкий расслабляющий массаж). На 40-й день от начала терапии выписан с клинико-лабораторным выздоровлением от менингита под наблюдение невролога по месту жительства с рекомендациями постоянного приема конвулекса (30 мг/кг/сут). При выписке состояние удовлетворительное по соматическому статусу. Гемодинамика стабильная. В неврологическом статусе: со стороны ЧН – недостаточность n.facialis dextra по центральному типу, спастический тетрапарез более глубокий в правых конечностях.. По данным НСГ к моменту выписки – асимметричное расширение желудочковой системы (VLD-24,VLS-25,V₃-11). Учитывая нарастание размеров V₃, вентрикулодилатации для исключения формирования окклюзионной гидроцефалии осмотрен нейрохирургом, заключение: УС-признаки формирующегося резидуального дефицита с преимущественным повреждением левой гемисферы головного мозга, нарастание вентрикулодилатации. ЭЭГ – Диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с ирритацией коры. Снижение БЭА в левой теменной области, склонность к пароксизмальности. Острые волны в правой теменной и задней височной областях.

В динамике при катamnестическом наблюдении – формирование грубого органического поражения головного мозга. Грубая задержка психического

развития, сенсомоторная афазия, спастический тетрапарез, грубее выраженный в правых конечностях. Через 6 месяцев после выписки из стационара – возобновление эпилептических приступов мультифокального характера, резистентных к применяемым различным схемам противосудорожных средств.

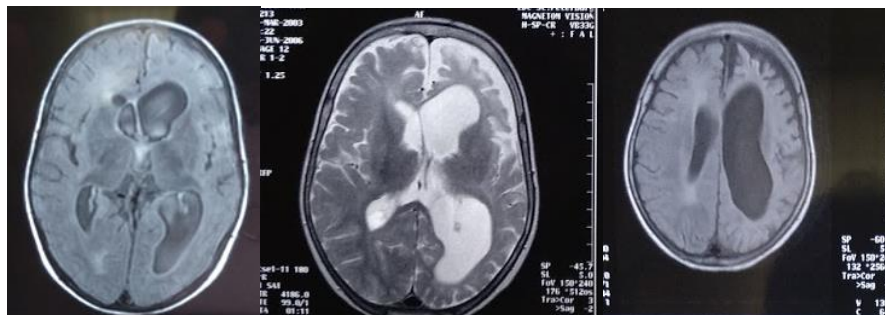


Рисунок 3.8 . МРТ ребенка К., через 3 года после перенесенного гемофильного менингита.

При контрольных МРТ головного мозга от 24.06.2006г МР картина левосторонней гемиатрофии мозга. Лейкопатия белого вещества левой гемисферы и перивентрикулярных отделов (по типу глиоза). Вторичная асимметричная гидроцефалия (Рисунок 3.8).

Представленный клинический пример демонстрирует вариант гнойного менингита гемофильной этиологии крайней степени тяжести с развитием интра- и внекраниальных осложнений с первые часы от начала заболевания.

Анализ гемограмм пациентов с осложненным и неосложненным течением ГМ, показал, что при осложненном течении вне зависимости от этиологии чаще, чем при неосложненном выявлялась лейкопения, соответственно 48,2% vs 15,4%, ($p < 0,001$), чем объяснялись более низкие показатели уровня лейкоцитов, в целом, в группе с осложненным течением ГМ ($14,6 \pm 1,6$ vs $18,9 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,04$) остальные показатели мало различались. При сравнении данных ЦСЖ, исследуемой в первые 2-е суток от начала терапии (у пациентов с отсутствием противопоказаний к проведению ЛП), при осложненном течении ГМ отмечалась тенденция к более низким концентрациям глюкозы, однако достоверных отличий с неосложненным течением ГМ получено не было, не выявлено достоверных различий и в показателях уровня белка и плеоцитоза. Можно предположить, что отсутствие достоверных отличий связано с тем, что в анализ не включались

данные пациентов с крайней степенью тяжестью заболевания, учитывая невозможность проведения ЛП у них в первые 1-3 сутки от момента госпитализации (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Характеристика лабораторных показателей в дебюте заболевания при неосложненном и осложненном течении гнойных менингитов у детей (n=199).

Показатель	Течение гнойного менингита		p
	неосложненное (n=143)	осложненное (n=56)	
Лейкоциты _{кровь} , 10 ⁹ /л	18,9±1,4	14,6±1,6	0,044
СРБ ед.	107±46,6	116±62,8	0,19
Плеоцитоз, 10 ⁶ /л	9029±3054	7067±2543	0,62
Белок _{ЦСЖ} , г/л	1,44±0,8	2,0±0,6	0,57
Глюкоза _{ЦСЖ} , ммоль/л	2,8±0,6	1,8±0,4	0,16

В 5,4% случаев (n=30) ГМ, у больных, требующих длительной респираторной поддержки, отмечалось присоединение вторичных бактериальных осложнений (вентилятор-ассоциированная пневмония, флебиты). Активация хронически-персистирующей герпес-вирусной инфекции наблюдалась в 32% (n=352) случаев у детей с тяжелой и крайней степенью тяжести ГМ. Наиболее часто диагностировали сочетанную герпетическую инфекцию: ВПГ1,2+ВЧГ6-13%, ВЭБ+ВГЧ6 - 9%, ЦМВ+ВГЧ6 -11%, ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ6 - 4,5%; ВПГ 1,2 типа - 21,9%, ВГЧ6 типа -23,8%, ЦМВ - 11,6%, ВЭБ - 4,0%, ВВЗ - 0,6%. Проведенный анализ особенности течения ГМ свидетельствует об утяжелении степени тяжести основного заболевания при активации герпес-вирусной инфекции, что подтверждается следующим клиническим наблюдением: девочка М., 1г10 мес, находилась в ДНКЦИБ с 31.12.2014 по 04.02.2015 (история болезни №6961/С2014 с диагнозом основным: G03.8 Генерализованная гемофильная инфекция (ПЦР *H.influenzae* в крови); гемофильный менингоэнцефалит (ПЦР *H.influenzae* в ЦСЖ). Осложненное течение. **Осложнения:** Отек головного мозга, СПОН. 2-х сторонний

катаральный средний отит. Энцефалопатия смешанного генеза. Симптоматическая эпилепсия. Симптом двигательных нарушений: лобно-мозжечковая атаксия, спастический тетрапарез. Диагноз сопутствующий: В25.9 персистирующая цитомегаловирусная инфекция, обострение (ИФА-IgM, высокоавидные IgG; ПЦР ЦМВ в крови).

Доставлена в ОРИТ ДНКЦИБ бригадой скорой помощи в состоянии крайней степени тяжести на 5-е сутки от начала заболевания. Больна с 27.12.2014, температура до 39,7°C, вялость, сонливость, отказ от еды. На дому на 3й д.б. по инициативе родителей – клинический анализ крови- Лей 26,8x10⁹/л; СОЭ - 65 мм/ч – начат прием сумамеда. Отсутствие эффекта от симптоматической терапии и приема сумамеда, назначенных амбулаторно, на высоте температуры 40°C- кратковременный эпизод тонического напряжения: вызов НП – «литическая смесь»; с диагнозом: «ОРВИ с менингеальными явлениями, фебрильные судороги?» в 23.00 госпитализирована в ДНКЦИБ.

Анамнез жизни: от третьей физиологической беременности, вторых родов, 1ая беременность: замершая; 2ая беременность: здоровая девочка; роды: срочные: на сроке: 40/41 нед; оценка по шкале Апгар: 9/ 9 балл ; масса тела при рождении: 4350 гр ; длина тела при рождении: 55 см , гипербилирубинемия новорождённых; в 1 мес по УЗИ умеренная гепато-спленомегалия. ПМР - по возрасту. Респираторные заболевания: 2-3 раза в год ;в 1г.3мес, однократно лежала в стационаре по поводу острого гастроэнтерита (в 1 год) Профилактические прививки не проводились из-за отказа родителей.

При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния за счет выраженной церебральной недостаточности, явлений ССВР. Сознание на уровне 12-14 баллов по ШКГ, ЧСС 142 в 1 мин, ЧД 36 в 1 мин, t°-38,2°C. АД 130/65 мм рт.ст. В течение 2-х часов от момента поступления - прогрессирующее ухудшение состояния: углубление нарушения сознания до 9-10 баллов ШКГ, развитие генерализованного судорожного припадка, что потребовало проведения экстренной интубации трахеи с переводом ребенка на ИВЛ. ЛОР:01.01.15 сделан диагностический парацентез По ЛОР-органам явления ринофарингита, данных за гнойный процесс не получено. По клинико-anamnestическим данным с поступления был заподозрен ГМ, однако, учитывая клинику нарастающей ВЧГ, проведение ЛП было отсрочено. В ан.крови от 01.01: Эр-4,2•10¹²/л; Нв-10 г/л, Тр-278•10⁹/л, Лей-15,6•10⁹/л, ПЯ-11%, Мета-3%, СЯ-80%, Лф-3,Мо-4,Эо0, СОЭ-43 мм/ч; СРБ-371 ед: АЛТ-.96ед; АСТ-136ед. По данным этиологического обследования в крови, с поступления, обнаружена ДНК гемофильной палочки (ПЦР). 03.01. проведена ЛП: цитоз 826•10⁶/л (88%

НФ, 11% МН, 1% МФ) в ЦСЖ методом РАЛ и ПЦР установлена гемофильная природа менингита

На фоне терапии — постепенная стабилизация состояния (лендацин 100мг/кг-7сут; дексазон 0,6 мг/кг/сут-1-3.01; меронем 120 мг/кг/сут — 6 сут; Иммуновенин №3; Цитофлавин 0,6 мл/кг №5; нецитотект №3; маннитол (0,5 г/кг) 31.12; конвулекс 30-45 мг/кг/сут;

06.01 — ребенок был экстубирован. На фоне отсутствия медикаментозной седации отмечались выраженные проявления энцефалопатии – не фиксировала взгляд, отсутствовали реакции на слуховые раздражители, отмечалась фиксация головы с поворотом влево, грубый правосторонний гемипарез. Учитывая наличие стойкой очаговой симптоматики проведена КТ головного мозга – патологии не выявлено. 09.01.2015 в связи с развитием судорожного статуса, потребовалась повторная интубация (ИВЛ/ВИВЛ в течении 5 суток до 14.01), коррекция противосудорожной терапии.

Проведена контрольная ЛП: ликвор прозрачный цитоз $5 \cdot 10^6$ /л, б-0,6г/л, глю 3 ммоль/л. ПЦР Нiв, ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6, ВВЗ – отрицательно. По данным исследований – ЦСЖ санирована.

14.01 экстубирована; в неврологическом статусе после снижения медикаментозной седации отмечалась клиника спастико-гиперкинетического синдрома. Гиперкинезы по типу торсионных спазмов резко усиливались на фоне гипертермии, при возбуждении на манипуляции.

С 15.01 – периодические подъемы температуры до 39°C , проявления лимфаденопатии, гепато-лиенальный синдром. В анализах крови от 15-20.01.15 - определение прокальцитонина в сыворотке крови - 0.1 у.е. (<0.5), СРБ $<1,5$, что исключало бактериальную природу лихорадки.

В связи с сохраняющейся лихорадкой было проведено дополнительное обследование: ПЦР крови 19.01.15 Качественное определение ДНК EBV, вируса герпеса 6 типа, HSV1и2 типа – отрицательно; CMV - положительно. ИФА – IgM CMV, IgG к ЦМВ высокоавидные (89%). Учитывая лабораторные данные, была диагностирована активация персистирующей ЦМВИ, в связи с чем ребенку была назначена противовирусная терапия (нецитотект, виферон), на фоне которой отмечалось купирование симптомов обострения ЦМВИ. 26.01.2015 — ребенок был переведен в отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы в стабильном по гемодинамическим показателям состоянии с проявлениями церебрального дефицита (энцефалопатия смешанного генеза, спастический тетрапарез), сформировавшимся в исходе заболевания.

На фоне проводимого лечения (пантогам, витамин В6, мидокалм, хромотерапия, аппликации с озокеритом на дистальные отделы правых конечностей) отмечалась положительная динамика — улучшение эмоционального тонуса, восстановление глотания (отказ от зондового

кормления), купирование гиперкинезов, уменьшение спастичности в конечностях (особенно в нижних).

К моменту выписки: состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное. Гемодинамика стабильная. Не лихорадит. Кожа, слизистые чистые. ЧСС-118 в 1 мин, ЧД-26-28 в 1 мин. В покое эмоциональный тонус положительный. Следит за окружающим, улыбается. Глазные щели равные, зрачки одинаковые с живой реакцией на свет, нистагма нет. Мимика симметричная. Голос звонкий. Несколько усилен глоточный рефлекс. Язык за альвеолярными отростками. Мышечный тонус повышен по пирамидному типу, особенно в руках (выше слева). Гиперрефлексия без явной разницы сторон. Брюшные рефлексy живые, 2-х сторонний с-м Бабинского. В вертикальном положении — стала лучше стабилизировать голову, попытки опоры (на полную стопу); хорошо выражены защитные рефлексy в положении на животе.

При катамнестическом наблюдении за ребенком в течение 2-х лет – отмечается не грубая задержка в речевом развитии, хорошо вертикализована, ходит самостоятельно, сохраняется спастичность в правых конечностях. При попытке родителей самостоятельно отменить противосудорожную терапию, дважды отмечалось развитие приступа в ночное время.

Представленный пример демонстрирует крайней степени тяжести ГМ гемофильной этиологии у ребенка с персистирующей ЦМВИ. Не своевременное обращение за медицинской помощью, позднее начало этиопатогенетической терапии способствовали осложненному течению заболевания, тяжелым инвалидизирующим последствиям в исходе. Не исключено, что тяжелая бактериальная инфекция, протекающая с синдромом сепсиса, способствовала активации ЦМВ.

Проведенные исследования показали, что наличие интра- и экстракраниальных осложнений ГМ сопровождалось большей продолжительностью основных патологических синдромов. В ходе данного исследования проведено сравнение длительности основных клинико-лабораторных синдромов в зависимости от варианта течения ГМ (неосложненное – I; осложненное- (II) (Таблица 3.9.).

Таблица 3.9 - Характеристика продолжительности (сутки; $M \pm m$) основных клинических синдромов при неосложненном (I) и осложненном (II) течении гнойного менингита ($n=380$).

Синдром /показатель	ММ		ГМ		ПМ		МНЭ	
	I (n=68)	II (n=54)	I (27)	II (59)	I (19)	II (54)	I (42)	II (57)
Общемозговой	2,0±0,5	7,1±2,7	1,5±1,8	5,8±2,4*	2,5±1,8	8,1±3,6	2,4±1,0	5,4±1,5
Менингеальный	3,7±0,9	6,4±1,8	6,5±2,2	9,9±1,4	4,6±2,1	14,4±3,6*	4,5±1,2	7,8±1,1*
Общеинфекционный	3,1±0,7	12,0±2,5*	5,5±1,1	8,2±0,6*	3,2±1,1	10,0±2,5*	3,5±0,8	6,2±1,1*
СРБ (повышение)	5,1±1,3	14,5±2,6*	3,4±1,2	10,2±2,6	3,0±1,8	16,7±2,3*	4,0±2,1	12,1±3,4*
Лейкоциты#	6,8±2,1	11,2±1,3	6,7±1,4	12,9±2,7*	5,4±2,3	14,2±3,6*	5,2±1,4	10,1±2,0*
ЦСЖ(плеоцитоз)	7,5±2,1	9,4±2,1	7,4±1,9	15,5±2,8*	8,2±2,4	17,4±5,6	8,2±1,6	16,1±4,7*
Длительность пребывания в ОРИТ	3,1±1,5	10,5±2,2*	2,2±1,7	8,2±3,5*	2,8±1,8	14,8±3,2*	1,5±0,8	8,0±2,2*

*) достоверные различия между осложненным и неосложненным течением, при $p < 0,05$;
#)отклонение более 2σ от возрастной нормы

Анализ полученных данных показал, что к моменту выписки из стационара у всех выживших больных с осложненным течением ГМ отмечалось наличие различной степени выраженности неврологического дефицита и/или остаточные явления энцефалопатии, при неосложненном течении – легкий дефицит, оцениваемый в 1 балл по шкале исходов гнойных менингитов, отмечался у 46,5% детей.

Таким образом, при анализе особенностей анамнеза детей с ГМ, было установлено, что среди заболевших преобладали дети первых лет жизни; отягощение преморбидного фона, связанного с фоновой патологией ЦНС, перенесенным за 5-10 дней до менингита, ОРЗ, достоверно чаще отмечалось при заболеваниях не менингококковой этиологии. В ходе исследования установлено наличие связи осложненного течения с госпитализацией детей с ГМ в непрофильные стационары. Установлено, что у детей с осложненным течением ГМ в дебюте заболевания в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов достоверно ниже, чем при неосложненном ($14,6 \pm 5,2$ vs $18,9 \pm 8,37$, $p < 0,001$); в ЦСЖ на 1-2 сутки от поступления в стационар – показатели плеоцитоза и уровень глюкозы ниже, чем при неосложненном течении (соответственно: цитоз

7067±4025 vs 9029±8102.10⁹/л, p=0.018; глюкоза - 2,2±1,2 vs 2,8±1,5 ммоль/л, p=0,008). Вне зависимости от этиологии ГМ, при осложненном течении сроки нормализации клинико-лабораторных показателей достоверно больше, чем при неосложненном. Активация персистирующей герпес-вирусной инфекции у 32% утяжеляет течение основного заболевания у пациентов с тяжелой и крайней степени тяжести ГМ.

3.1.2. Клинико-anamнестическая и патоморфологическая характеристика гнойных менингитов с летальным исходом.

В ходе анализа 141 случаев ГМ, закончившихся летальным исходом было установлено, что 73,8% (n=104) составили дети первых трех лет жизни; доминировали пациенты до года (51,1%; n=72), максимальная доля которых наблюдалась при ПМ (84,2%). При ПМ и ГМ, летальных исходов у детей старше 3-х лет не наблюдалось, тогда как при ММ, она составляла 27,7%, а при МНЭ 43,6%. (Таблица 3.10)

Таблица 3.10 - Характеристика больных, умерших от гнойных менингитов различной этиологии по возрасту

	ГМ			
	ММ	ПМ	HibM	МНЭ
До года, n/%	26/40,0	16/84,2	8/50,0	22/56,4
Возраст, мес.	8,1±3,2	5,4±3,6	5,6±3,1	5,6±4,0
1-3года, n/%	21/32,3	3/15,8	8/50,0	-
Возраст, лет	2,1±0,8	2,4±0,2	2,4±0,6	-
> 3 лет, n/%	18/27,7	-	-	17/43,6
Возраст, лет	8,7±5,2			6,4±3,3

Проведенный анализ показал, что различная перинатальная патология со стороны ЦНС, вследствие осложненного течения беременности и родов, наблюдалась в 38,6% случаев: у детей, умерших от ММ в 47,4%, от ПМ- в 68,7%- от ГМ и 71,4% - от ГМ неуточненной этиологии, при этом, значимые статистические различия были выявлены только для ММ по сравнению с ПМ и МНЭ. Пороки развития со стороны ЦНС диагностировались достоверно чаще

при МНЭ и ПМ по сравнению с ММ и HibM (соответственно: 20,5%, 15,8% vs 1,5% и 6,2%; $p < 0,05$). У трех умерших детей (2,1%) отмечалось наличие врожденного порока сердца - по одному случаю ММ, HibM и МНЭ. У 25,5% детей имелись указания на предшествующие ГМ (за $7,6 \pm 4,4$ суток) ОРИ либо ОКИ без статистически значимых различий при различной этиологии заболевания. (Таблица 3.11)

Таблица 3.11 - Характеристика преморбидного фона детей, умерших от гнойных менингитов различной этиологии (n=141).

Патология	ГМ				p (по t-критерию Стьюдента),
	ММ n=68	ПМ n=19	HibM n=16	МНЭ. n=38	
Патология беременности, родов	38,5%	47,4%	68,7%	71,8%	I:II >0,05 II:III:IV >0,05 I:III,IV <0,01
Пороки развития ЦНС	1,5% (б-нь Дауна)	15,8%	6,2%	20,5%	I:II:III >0,05 I:IV <0,05 II:III >0,05
Соматическая патология	ВПС-1 (1,5%) L-урия - 1 (1,5%)	-	ВПС-1	ВПС-1	
Предшествующие ОРИ/ОКИ	17,5%	26%	37,5%	33,3%	I:II:III:IV >0,05

Проведенное исследование показало, что 70,2% пациентов госпитализировались в клинику ДНКЦИБ из дома, реже, из других стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. 53,4% детей с ГМ не менингококковой этиологии госпитализировались в сроки более 2-х суток от начала заболевания (на $3,2 \pm 1,1$ сутки), в отличие от ММ, при которых 75% больных доставлялись в стационар в первые сутки.

Общими симптомами для всех летальных случаев в начале заболевания были высокая лихорадка, нарушение сна и различные проявления общемозгового синдрома (от возбуждения до глубокого угнетения сознания). Наличие рвоты

отмечено лишь в половине случаев. Жалобы на боли в животе и мышечные боли чаще отмечали у детей с менингококковыми (17,5%) и гемофильными(12,5%) менингитами. Учащенный жидкий стул наблюдался у 21,7% детей с пневмококковыми менингитами. Наличие геморрагической сыпи отмечено у всех пациентов с ММ, в 18,6 % при HibM, 14,4 при ПМ, 5,7% при МНЭ. Очаговая неврологическая симптоматика и судороги в дебюте заболевания при ММ отмечались достоверно реже ($p < 0,05$), чем при ГМ иной этиологии(Таблица 3.12.).

Таблица 3.12- Характеристика клинических проявлений гнойных менингитов различной этиологии с летальным исходом (n=141)

Симптом	ГМ				p
	ММ (I) n=68	HibM(II) n=16	ПМ(III) n=19	МНЭ(IV) n=38.	
t°, C	39,7±0,6	38,9±0,9	39,1±0,6	39,0±0,8	I:II:III:IV >0,05
Рвота, n/%	33/49,1	7/43,7	8/42,1	21/57,1	I:II:III:IV >0,05
Мышечные боли, n/%	12/17,5	2/12,5		1/2,8	I:II:IV >0,05
Боли в животе, n/%	9/14,0	1/6,2	1/5,3	1/2,8	I:IV <0,05 I:II:III >0,05
Диссомния, %	68/100	16/100	19/100	38/100	
Жидкий стул, n/%	4/5,7	1/6,2	4/21,7	2/5,7	I:II:III:IV >0,05
Общемозговая симптоматика, n/%	66/96,5	14/87,5	19/100	38/100	I:II:III:IV >0,05
Сыпь, n/%	68/100	3/18,6	3/17,4	2/5,7	I:II-IV <0,01
Очаговая неврологическая симптоматика, n/%	8/12,3	6/37,5	8/42,1	21/57,1	I:II-IV <0,02 II:III:IV >0,05
Судороги, n/%	3/5,2	5/31,2	7/39	19/51,3	I:II-IV <0,001 II:III:IV >0,05

Терапевтические мероприятия на догоспитальном этапе в 78,7% случаев ограничивались введением «литических» смесей. Обеспечение сосудистого доступа с проведением внутривенных инфузий препаратов отмечалось в 33,3% случаях при ГФМИ и в 10,5- 25,7% при менингитах иной этиологии. Стартовая антибактериальная терапия была осуществлена в половине случаев при ГФМИ, реже ($p < 0,001$) при менингитах, вызванных другими возбудителями. Причем, во всех случаях имело место внутримышечное введение левомецетина сукцината натрия. В половине случаев ГФМИ и ПМ менингитов на дому вводились

гормоны, реже - в случаях гемофильных и ГМ неуточненной этиологии ($p < 0,05$) (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Характеристика терапевтических мероприятий на догоспитальном этапе при гнойных менингитах различной этиологии с летальным исходом ($n=141$)

Терапевтическое мероприятие/ препарат	ГМ				p
	ММ (68)	HibM (16)	ПМ (19)	МНЭ(38)	
	I	II	III	IV	
Антибиотик, п/%	38/52,6%	3/18,7%	2/10,5%	11/28,6%	I:II-IV $< 0,001$
O ₂ , п/%	23/33,3%	3/18,7%	5/26,3%	11/28,6%	I:II:III:IV $> 0,05$
Инфузионная терапия, п/%	23/33,3%	3/18,7%	2/10,5%	10/25,7%	I:III $< 0,05$ I:II,IV $> 0,05$
Гормоны, п/%	38/52,6%	3/18,7%	10/52,2%	10/25,7%	I,III:II,IV $< 0,05$ I:III $> 0,05$; II:IV $> 0,05$
Фуросемид, п/%	18/26,3%	5/31,2%	10/52,6%	13/34,3%	I:III $< 0,05$; I:II,IV $> 0,05$; II:III:IV $> 0,05$
«Литическая» смесь, п/%	55/80,7%	12/75,0%	17/89,5%	27/71,4%	I:II:III:IV $> 0,05$

В 84,4% случаев, закончившихся летально, состояние детей на момент поступления в ДНКЦИБ расценивалось как крайне-тяжелое, обусловленное глубоким угнетением сознания, судорожным статусом на фоне прогрессирующего ОГМ, развитием СШ, ДВСсиндрома; в 14,1% случаев больные поступали в терминальном состоянии с отсутствием пульса на периферических сосудах, гипостазами, без сознания (Таблица 3.14). Предиктором неблагоприятного течения заболевания являлась лейкопения, выявляемая на момент госпитализации в 52,6% случаев ММ, 47,4% ПМ, 37,5% HibM, 34,3% МНЭ, окончившихся летальным исходом без достоверных различий в частоте встречаемости при заболеваниях различной этиологии.

В 14% случаев (при пневмококковых менингитах и ГМ неуточненной этиологии), при поступлении в стационар состояние расценивалось как средней тяжести; учитывая наличие лихорадки, сочетающейся с катаральными проявлениями, дети госпитализировались на отделение респираторных инфекций.

Резкое ухудшение состояния наступало в первые сутки от момента госпитализации с стремительным развитием ОГМ, дислокационного синдрома.

Таблица 3.14 - Характеристика клинических синдромов на момент поступления в стационар у пациентов с гнойными менингитами различной этиологии с летальным исходом (n=141)

Синдром	ГМ				p
	ММ(68)	HibM(16)	ПМ (19)	МНЭ (38)	
	I	II	III	IV	
Кома	20,6%	62,5%	65,2%	57,1%	I:II-IV <0,05 II:III:IV >0,05
Эпистатус	1,7%	18,7%	26,0%	22,8%	I:II-IV <0,05 II:III:IV >0,05
Септический шок	92,6%	18,7%	15,8%	8,6%	I:II-IV <0,05 II:III:IV >0,05
ДВС-синдром	100%	18,7%	31,6%	14,3%	I:II-IV <0,05 II:III:IV >0,05
Менингеальный синдром	52,6%	75 %	57%	80%	I:II:III:IV >0,05

Причиной летальных исходов при ММ в подавляющем большинстве случаев являлось развитие септического рефрактерного шока (92,6%), при менингитах иной этиологии – ОГМ, дислокационный синдром. (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Характеристика продолжительности госпитального периода и причина смерти при гнойных менингитах различной этиологии с летальным исходом (n=141)

Показатель/синдром		ГМ			
		ММ (n=68)	ПМ (n=19)	HibM (n=16)	МНЭ (n=38)
Продолжительность госпитализации	< суток, % / час	38,6/14±8,6	26/4,7±2,6	0	28,6/8,7±5,1
	>суток, %/ сут	61,4/3,1±1,7	74/10,1±9,1	100/6,6±5,3	71,4/11,1±7,1
Причина смерти					
Септический шок, ДВС, СПОН		92,7%	5,2%	18,7%	0
ОНГМ, СПОН		7,3%	94,8%	81,3%	100%

Максимальная досуточная летальность наблюдалась при менингококковой этиологии заболевания (38,6%), тогда как при гемофильных менингитах летальных исходов, в первые сутки, не было. Длительность госпитального периода, при наступлении летального исхода в более поздние сроки составил: для ГФМИ-3,1±1,7, при ПМ 10,1±9,1, при HibM - 6,6±5,3, при МНЭ- 11±7,1 суток (Таблица 3.15).

Фатальность заболевания в 29,8% (n=42) случаев была предопределена изначально. Симптоматика развивалась настолько стремительно, что даже при своевременном обращении родителей и проведении всего комплекса реанимационных мероприятий не удавалось избежать летального исхода.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни Т, 6 мес, доставленного в ДНКЦИБ 01.01.2013 года в 6.20. Диагноз клинический основной: гипертоксическая форма менингококковой инфекции: менингококкемия, менингит. Осложнения: синдром Уотерхауза-Фридериксена, СПОН (ОССН, ОПН, ОЦН) ДВС-синдром.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, роды путем Кесарева сечения; масса при рождении 2760, рост 49 см, Апгар 7/8 баллов. Неонатальный период – без особенностей. ПМР – по возрасту. За 2 недели до настоящего заболевания – катаральные явления, конъюнктивит без повышения температуры тела.

Анамнез болезни: заболел остро - 31.12 в 23.30 – подъем температуры тела до 38,7°C, жидкий стул, отказался от кормления, стал вялым. На фоне дачи родителями нурофена температура снизилась до 37,8°C. В 5.40 – обильная геморрагическая сыпь по всему телу, родители самостоятельно доставили ребенка в приемный покой ДНКЦИБ. При поступлении состояние практически терминальное. t°- 36,7°C, АД по монитору 62/40 мм рт.ст., ЧСС -154/ мин, ЧД- 54/мин, анурия более 6 часов. Сознание на уровне сопора (9 б ШКГ), кожные покровы с выраженными признаками нарушения микроциркуляции, сосудистые гипостазы; на конечностях, лице, туловище обильная геморрагическая сыпь. В неврологическом статусе: лицо симметричное, глазные яблоки по центру, зрачки равные средней величины, фотореакции снижены. Диффузная мышечная гипотония, глубокие рефлексы оживлены, симметричные, брюшные рефлексы резко снижены, менингельные симптомы не вызываются. По данным лабораторных исследований: в клиническом

анализе крови: Лей- $4,2 \cdot 10^9$ /л, НФ – 60%, Тр- $43 \cdot 10^9$ /л; рН – 6,9; лактат -12 ммоль/л.

С поступления проводились реанимационные мероприятия, однако через 4 ч 20 мин от момента поступления на фоне нарастающего СПОНа, ДВС_синдрома, констатирована смерть. Постмортально из ЦСЖ выделен менингококк серогруппы С. При патоморфологическом исследовании в мягких мозговых оболочках выявлена нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация, однако летальный исход у ребенка был обусловлен не интратекальным воспалением, а тотальным кровоизлиянием в надпочечники, развитием синдрома Уотерхауза-Фридериксена.

Представленный случай демонстрирует молниеносное течение смешанной формы ГФМИ с наступлением летального исхода менее, чем через 10 часов от появления первых симптомов заболевания. Клинические проявления крайней тяжести состояния при поступлении в стационар (клиника септического шока) через 5 часов от начала болезни, подтверждались лабораторными показателями, свидетельствующими о декомпенсированном метаболическом ацидозе, тканевой ишемии (рН – 6,9; лактат -12 ммоль/л), ДВС-синдроме.

В ходе исследования установлено наличие связи исхода ГМ с отсроченной госпитализацией и поздно начатым лечением. Представляется следующее клиническое наблюдение: больная С., 1 года, находилась в ДНКЦИБ с 13.09.10 по 21.09.10 г с диагнозом основным: пневмококковый менингоэнцефалит. Осложнения: отек-набухание головного мозга, дислокационный синдром (транстенториальное вклинение от 30.08.10), синдром полиорганной недостаточности (ОЦН, ОССН, ОДН), ДВС-синдром.

Из анамнеза болезни известно, что ребенок заболел остро 26.08.10, когда вечером отмечался резкий подъем температуры до 39°C , родители самостоятельно давали ребенку антипиретики, к врачу обратились только на 3-й день от начала заболевания в связи с сохраняющейся лихорадкой. При первичном осмотре педиатра выставлен диагноз ОРВИ, фарингит, состояние расценивалось как удовлетворительное, назначена симптоматическая терапия, виферон I. 29.08 (4-й день болезни) в 07.10 – вызов бригады скорой помощи в связи с гипертермией; диагноз: ОРВИ – была введена «литическая смесь», температура снизилась, но отмечалась вялость, отказ от еды. 30.08(5-й день болезни) в 6.00 мать заметила у ребенка изменение ритма дыхания, при

попытке взять на руки ребенок захрипел и обмяк. К этому моменту она была без сознания.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, анемией в 3-м триместре. Роды 2-е срочные с преждевременным излитием околоплодных вод. Масса при рождении 2900, рост 49 см, Апгар 8/9 баллов. С 3-х суток жизни отмечалась физиологическая желтуха, имевшая тенденцию к нарастанию, по поводу чего ребенку проводилась фототерапия (на 4-й день жизни V_i -216,9 мкмоль/л) Обследования на ФКУ, гипотиреоз, АГС, мукоовисцедоз, галактоземию – отрицательно. При НСГ (в роддоме) обнаружена субкаллезная киста 5х6мм. В семейном анамнезе - у отца – хроническая герпетическая инфекция (ВПГ –*Herpes labialis*) с частыми обострениями.

30.08.2010 в 6.25. в состоянии крайней тяжести ребенок был доставлен в РО МСЧ№38 (г.Сосновый Бор Лен.области). На момент поступления: кома - сознание на уровне 5-6 баллов ШКГ, анизокория, снижение корнеальных и зрачковых рефлексов, гипотермия, нарушение микроциркуляции, на теле мелкопятнистая сыпь (которая исчезла через 2 часа); тахипное до 80/мин, ЧСС 180/мин, АД-150/100 мм рт.ст, гепатомегалия (+3). В момент поступления в ОРИТ имеющаяся симптоматика расценивалась как проявления височно-тензориального вклинения на фоне ОНГМ. На фоне проводимых реанимационных мероприятий (интубация, постановка п/ключичного катетера) появился 2-х сторонний мидриаз, с полным исчезновением фотореакций, что связывалось в углублением дислокационного синдрома с дальнейшим аксиальным вклинением. По данным лабораторных обследований на момент поступления в МСЧ: 30.08: Лей- $2,9 \cdot 10^9$ /л, НФ- 89%, Тр- $153 \cdot 10^9$ /л; СОЭ-49 м/ч; СРБ -298 единиц, ПКТ>10 пг/мл. По данным НСГ – УЗ признаки ОГМ, ТКДГ - ревербирующий кровоток. Учитывая тяжесть состояния, ЛП не проводилась. Данные этиологического обследования: посевы крови - отрицательные, ПЦР крови: на энтеровирусы, ВВЗ, ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, TORCH инфекции, менингококк, гемофильную палочку – отрицательно. В крови от 03.09 и 13.09 в ПЦР обнаружена ДНК *Str.pneumoniae*. ф.50, НВs,anti-НСV-отр. С момента поступления в стационар проводилась комплексная терапия с включением антибактериальных (цефтриаксон, затем меронем+ванкомицин) и противовирусных (ацикловир+виферон) средств (принимая во внимание обострение герпетической инфекции у отца накануне заболевания девочки); инотропов, противоотечная терапия. Несмотря на комплекс проводимых мероприятий, сохранялась крайне нестабильная гемодинамика, отсутствие стабилизации интракраниальных изменений. В состоянии крайней степени

тяжести на 20-й день от начала заболевания, 14 сутки с момента стационарного лечения и проведения ИВЛ, ребенок был переведен в ДНКЦИБ

К моменту перевода в ДНКЦИБ по данным электрофизиологического обследования отмечалось отсутствие регистрации корковых и стволовых потенциалов, отсутствие церебрального кровотока, изолиния на ЭЭГ, что практически свидетельствовало о смерти мозга. Клинически в неврологическом статусе кома 3-4, мидриаз, отсутствие зрачковых, корнеальных рефлексов. Диффузная гипотония, арефлексия. В ОРИТ ДНКЦИБ была продолжена инфузионно-корректирующая терапия, антибактериальная (максипим, ванкомицин), инотропная поддержка допамином и добутрексом в возрастающих дозах; респираторная поддержка. Несмотря на проводимую терапию на 26-й день от начала заболевания, 21.09.10 в 02ч 50 минут наступила клиническая смерть.

Постмортально диагноз пневмококкового менингоэнцефалита был подтвержден обнаружением ДНК пневмококка методом ПЦР в наложениях на конвексе больших полушарий (Рис 3.10-3.12).



Рисунок 3.9. Макропрепарат мозга ребенка С. Гнойные наложения на конвексальной поверхности больших полушарий. После извлечения из черепной коробки, мозг не удерживает форму, признаки выраженных аутолитических процессов.

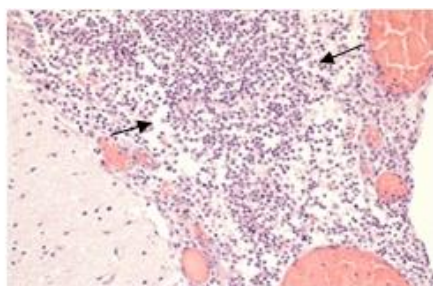


Рисунок 3.10. Аутопсийный материал головного мозга больной С., 1г., пневмококковый менингоэнцефалит. Нейтрофильная инфильтрация мягких мозговых оболочек, субарахноидального пространства (стрелки). Окраска гематоксилин-эозин x200.

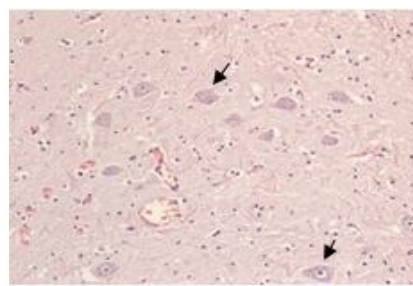


Рисунок 3.11. Аутопсийный материал головного мозга больной С., 1г., пневмококковый менингоэнцефалит. Тяжелые дегенеративные изменения мотонейронов (тигролиз) в области подкорковых узлов основания мозга (стрелки). Окраска гематоксилин-эозин x200.

Наличие странгуляционной борозды свидетельствовало об имевшем место вклинении. К моменту проведения патоморфологических исследований в макропрепарате выявлялись выраженные признаки аутолитических процессов, дегенеративные изменения нейронов, что вполне объяснимо, учитывая длительность проводимых реанимационных мероприятий на фоне грубо нарушенной церебральной гемодинамики и глубоких ишемических изменений.

Представленный случай демонстрирует «классический» вариант ПМ крайней степени тяжести у ребенка раннего возраста. Анализируя анамнестические данные, выявлено, что заболеванию предшествовали симптомы ОРВИ и стойкая лихорадка, которые были первыми признаками начинающегося ГМ. Наличие отягощенного преморбидного фона – особенности перинатального периода, выявление субкаллезной кисты не исключало наличие у больной врожденной инфекции (ВИ), однако, лабораторно этот факт не получил подтверждения и явных признаков перенесенной или сопутствующей ВИ не найдено и при патоморфологическом исследовании. Отек-набухание головного мозга, наличие ревербирующего кровотока с поступления ребенка в стационар на 5-е сутки от начала заболевания, являлись причиной неэффективности проводимой терапии и объясняли обнаружение гнойных наложений на конвексе полушарий при патоморфологическом исследовании на 26-й день адекватной (*in vitro*) антибактериальной терапии. О риске крайне неблагоприятного течения заболевания, помимо яркой клиники, свидетельствовало наличие лейкопении, высоких лабораторных показателей ССВР – СРБ, ПКТ. По совокупности данных у девочки имела место генерализованная пневмококковая инфекция, протекающей с синдромом сепсиса, гнойным менигоэнцефалитом. Переоценка своей компетенции родителями и недооценка тяжести состояния у ребенка раннего возраста врачами догоспитального периода при повторных осмотрах привели к недопустимо поздней госпитализации. К моменту поступления в стационар, несмотря на попытки реанимационных мероприятий, состояние ребенка было практически не курабельным.

Анализ особенностей течения 141 случая ГМ с летальным исходом, показал, что поздняя госпитализация, вследствие недооценки тяжести состояния и

неправильной трактовки диагноза при первичном осмотре детей, имели место в половине случаев. Развитие необратимой полиорганной недостаточности при отсроченной госпитализации приводило к неэффективности проводимых в стационаре терапевтических мероприятий

3.3. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей.

В ходе данного исследования проведен анализ частоты и характера интракраниальных осложнений (ИКО) у 895 детей с ГМ различной этиологии. Установлено, что ИКО имели место в 50,5% случаев (n=452), частота различных ИКО зависела от возраста пациентов и отличалась при ГМ различной этиологии (Таблица 3.16; Рисунок 3.13). Выявлено, что наибольшее количество ИКО (51,4% vs 15,7%; $p < 0,005$) возникает при ГМ не менингококковой этиологии. ОГМ, энцефалит осложняет течение ПМ, субдуральный выпот развивается достоверно чаще при HibM (63,2% vs 15,2-43,5%; $p < 0,05$). Достоверных различий в частоте возникновения инсульта между ПМ и Hib-M не получено, однако по сравнению с ГМ иной этиологии, данное осложнение регистрировалось достоверно чаще.

Таблица 3.16 - Характеристика (частота, %) интракраниальных осложнений при гнойных менингитах различной этиологии (n=895)

Осложнение	ММ (n=407)	HibM (n=193)	ПМ (n=77)	МНЭ (n=218)	p (t-критерию Стюдента)
	I	II	III	IV	
ОГМ	15,2	43,5	67,5	24,8	I:II-IV <0,05 III:I,II,IV <0,05 II:IV >0,05
СДВ	15,7	63,2	40,2	26,1	I:II-IV <0,05 II:I,III,IV <0,05 III:IV <0,05
Инсульт	1,2	2,3	7,8	1	I:II,III <0,05; II:III >0,05, III:I,VI <0,05 I,II:IV >0,05
Гидроцефалия сообщающаяся	0,5	9,3	13,9	14,7	I:II-IV <0,05 II:III:IV >0,05
Гидроцефалия окклюзионная	0	0	2,6	1,8	III:IV >0,05
Вентрикулит	0	1,6	2,6	1,8	I:II:III:IV >0,05

Осложнение	ММ (n=407)	HibM (n=193)	ПМ (n=77)	МНЭ (n=218)	p (t-критерию Стьюдента)
Энцефалит #	1,0	4,2	28,6	4,5	III:I,II,IV <0,05; I:II:IV>0,05
Эпендиматит	0,5	5,2	0	4,5	II:III >0,05
Эмпиема	0	2,6	0	0,9	II:IV >0,05
СНТ	1,7	4,7	10,4	5,5	I:III-IV <0,05 I:II >0,05 II:III:IV >0,05

Примечание #) в структуре менингоэнцефалита

Проведенный анализ показал, что наиболее часто интракраниальные осложнения развивались у детей первых лет жизни (68%).

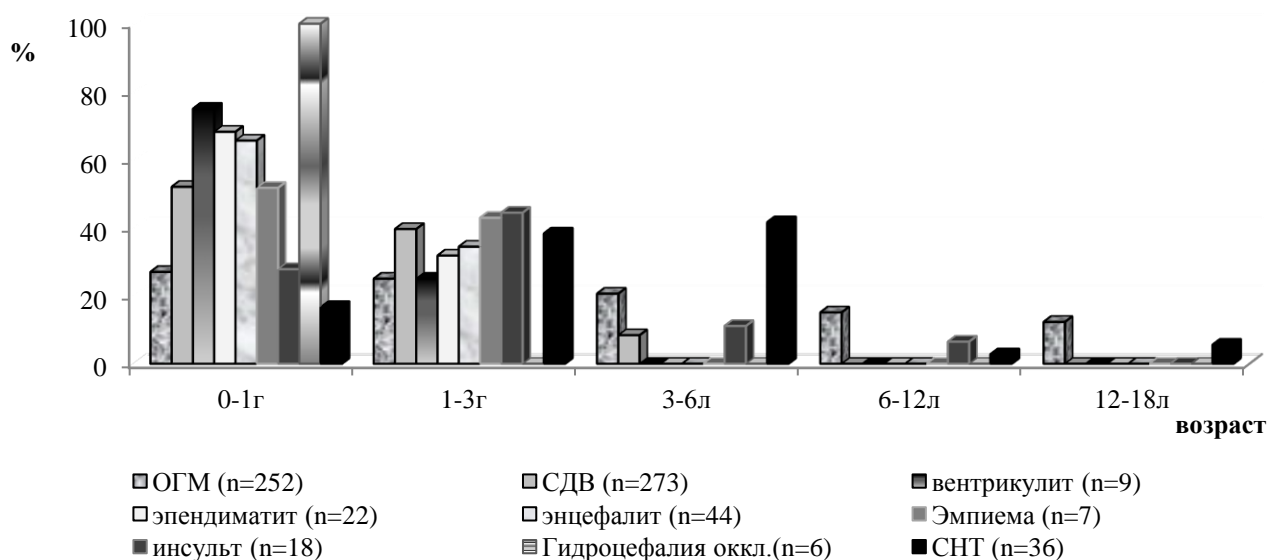


Рисунок 3.12. Характеристика интракраниальных осложнений гнойных менингитов в зависимости от возраста

Развитие вентрикулита, окклюзионной гидроцефалии диагностировали только у детей первого года жизни; СДВ в 96% у детей до 3-х лет, СНТ достоверно чаще у больных 1-6 лет по сравнению с детьми до года и школьниками (соответственно 80,5% vs 16,7% и 5,6%; $p < 0,05$). Развитие ОГМ, инсульта с одинаковой частотой отмечалось во всех возрастных группах (Рисунок 3.12).

В ходе исследования установлено наличие схожих клинических проявлений при различных интракраниальных осложнениях: нарушение сознания, изменения в рефлекторной сфере, появление очаговой

неврологической симптоматики, однако сроки выявления и частота тех или иных проявлений отличаются в зависимости от конкретного осложнения (Таблицы 3.18-3.19).

Анализ сроков выявления неврологических осложнений от начала ГМ показал, что ОГМ диагностируется в первые 1-2 суток, достоверно раньше при ММ и HibM ($p < 0,05$). (Таблица 3.17). Появление энцефалита, эпендиматита, вентрикулита также отмечается в первые трое суток без статистически значимых различий в сроках в зависимости от этиологии. Наиболее раннее появление признаков СДВ характерно для ММ - $5,2 \pm 1,1$ д.б. vs $6,6 \pm 0,8$ - $7,9 \pm 0,9$ д.б. с другими ГМ ($p < 0,05$). Проявления СНТ при ММ, ПМ, МНЭ диагностируют, в среднем, на 5-6 д.б., HibM – на второй неделе болезни. В ходе исследования установлено, что экстракраниальные неврологические осложнения, связанные с развитием полинейропатии критических состояний (ПНПКС) у детей с ГМ крайней степени тяжести, требующих длительного проведения ИВЛ, наблюдаются в 3,7% случаев на 8-10 сутки от начала заболевания, без статистически значимых отличий в сроках при различной этиологии ГМ.

Таблица 3.17 - Характеристика сроков выявления интра- и экстракраниальных неврологических осложнений гнойных менингитов у детей в зависимости от этиологии ($M \pm \sigma$).

Осложнение		ММ n=407	HibM n=193	ПМ n=77	МНЭ n=218	ГМ (все) n=895
ОГМ	n	64	110	52	54	252
	д.б.	$1,4 \pm 0,3^{\circ}$	$1,6 \pm 0,2^{\circ}$	$2,0 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,3$
СДВ	n	64	122	31	57	273
	д.б.	$5,2 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,9^{\circ}$	$6,8 \pm 0,7$
Инсульт	n	5	5	6	2	18
	д.б.	$2,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$
Гидроцефалия окклюзионная	n	0	0	2	4	6
	д.б.	-	-	$15 \pm 4,2$	$18,7 \pm 7,7$	$17,5 \pm 6,5$
Вентрикулит	n	0	3	2	4	9
	д.б.	-	$1,7 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0$	$2,5 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,6$
Энцефалит	n	4	8	22	10	44
	д.б.	$1,5 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,6$
Эпендиматит	n	2	10	0	10	22
	д.б.	$1,5 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,5$		$1,8 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,4$

Осложнение		ММ n=407	HibM n=193	ПМ n=77	МНЭ n=218	ГМ (все) n=895
Эмпиема	п	0	5	0	2	7
	д.б.	-	8,4±1,1	-	13,5±0,7 ^o	9,7±1,5
СНТ	п	7	9	8	12	36
	д.б.	5,2±0,9	8,4±1,2	5,9±1,1	6,6±1,2	6,2±1,1
ПНПКС	п	9	4	2	0	15
	д.б.	10,1±0,9	9,0±1,8	8,5±0,7	-	9,9±1,7

^o) – достоверные отличия от средних сроков диагностики осложнения при ГМ

Анализ клинических проявлений ГМ показал, что судороги, глубокая степень нарушения сознания (сопор, кома), гемипарезы, гиперкинезы при инсульте, энцефалите, венитрикулите наблюдались достоверно чаще, чем при прочих ИКО. Атаксия достоверно чаще (83,3% vs 19,8-57,1%) наблюдалась при СНТ. Достоверных различий в частоте выявления рефлекторных и дизэнцефальных нарушений, изменений зрачковых реакций, нистагма, атаксии - не выявлено (Таблица 3.17).

При проведении исследования данных лабораторных показателей при неосложненном течении ГМ и при наличии различных ИКО, установлено, что при первичном исследовании ЦСЖ и крови, достоверные отличия от неосложненного течения ГМ наблюдалось только при венитрикулите, для которого характерным было наличие в гемограмме лейкопении, а в ЦСЖ более низких показателей плеоцитоза, чем при неосложненном течении ГМ и других ИКО (Таблица 3.18).

При контрольном исследовании ЦСЖ на 7-12 д.б. при энцефалите, эмпиеме и венитрикулите показатели плеоцитоза были выше в 4-6 раз, чем при ГМ без ИКО, а уровни глюкозы в ЦСЖ при венитрикулите, эмпиеме и СНТ при контрольном исследовании также были ниже, чем у пациентов без ИКО. Достоверных отличий в других показателях выявлено не было.

Таблица 3.18 - Характеристика клинических проявлений интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей (на момент выявления)

Синдром/ показатель	Без ИКО*	ОГМ [^]	СДВ	Инсульт	Энцефалит	Эмпиема	Вентрикулит	Эпендиматит	Гидроцефалия окклюзионная	СНТ
	n=430	n=252	n=273	n=18	n=44	n=7	n=9	n=22	n=6	n=36
Нарушение сознания, %	Нет (15ШКГ)	53,5	0	37,7 ^o	0	0	57,1	0	83,3 ^o	80,6 ^o
	Сомнолентное (14-12)	46,5	30 ^o	35,9 ^o	11,1 ^o	12,5 ^o	42,9	11,2 ^o	16,7	0
	Сопор	0	58	7,3	55,6	43,7	0	33,3	54,5	0
	Кома	0	12	18,3	33,3	43,8	0	55,5	4,5	0
Судороги (%)	2,3	24,6	2,2	88,9	93,7	14,2	77,7	9,0	16,6	5,5
Диэнцефальные нарушения (%)	6,9	43,6	13,2	55,5	56,2	57,1	100	50,0	66,6	22,2
Нистагм (%)	50,0	79,3	75,1	88,9	93,7	40,0	77,7	36,3	66,6	41,6
Нарушение фотореакций, (%)	11,6	66,6	53,5	100	100	28,6	100	50,0	0	44,4
Недостаточность черепных нервов [#] (%)	19,7	75,4	51,3	94,4	93,7	57,1	44,4	41,0	66,6	38,8
Пирамидные знаки (%)	27,9	100	33,0	88,9	100	71,4	100	86,4	100	16,6
Рефлекторные нарушения (%)	83,7	100	37,7	100	100	85,7	100	100	100	55,5
Гемипарез (%)	0	14,3	11,7	88,9	90,6	14,2	0	0	0	0
Атаксия (%)	9,3	19,8	51,3	55,6	43,7	57,1	0	50,0	33,3	83,3
Тремор, гиперкинезы (%)	39,5	40,5	25,6	88,9	43,7	57,1	44,4	54,5	50,0	16,6

*) клиника в дебюте ГМ; #) помимо недостаточности VIII пары черепных нервов ; ^)- ОГМ без выявления прочих ИКО

^o) - статистически значимые различия с I группой (без ИКО), p< 0,05

Таблица 3.19 - Характеристика основных лабораторных показателей у пациентов с интракраниальными осложнениями гнойных менингитов (Me_(Q1-Q3))

Синдром/ показатель		Без ИКО	ОГМ	СДВ	Инсульт	Энцефалит	Эмпиема	Вентри- кулит	Эпенди- матит	Гидроце- фалия оккл	СНТ
		n=472	n=252	n=273	n=18	n=44	n=7	n=9	n=22	n=6	N=36
ЦСЖ I*	Цитоз, 10 ⁶ /л	3786 (872-8430)	5095 (1094-1012)	3185 (679-9092)	2718 (640-9146)	3251 (1400-7214)	2840 (940-7879)	612 ^o (532-1400)	2759 (1324-6352)	2400 (1327-5820)	2846 (680-6658)
	Белок ЦСЖ, г/л	1,2 (0,6-2,0)	1,6 (1,1-2,5)	1,5 (0,8-2,2)	1,6 (0,8-2,2)	1,8 (1,1-2,6)	1,8 (1,2-2,4)	2,0 (1,6-2,8)	2,0 (1,2-2,4)	1,8 (1,4-2,5)	2,2 (1,0-2,8)
	Глюкоза ЦСЖ	2,5 (1,3-3,3)	1,8 (1,0-2,6)	2,0 (1,6-3,0)	1,8 (1,2-2,4)	1,6 (1,0-2,1)	1,8 (1,1-2,8)	1,6 (1,0-2,0)	1,9 (1,1-2,2)	2,0 (1,6-2,6)	1,9 (0,8-2,5)
ЦСЖ II**	Цитоз, 10 ⁶ /л	23 (9-17)	39 (13-72)	28 (14-44)	52 (38-79)	102 ^o (52-257)	114 ^o (69±188)	126 ^o (44-146)	36 (32-58)	48 (39-76)	26 (17-38)
	Белок ЦСЖ, г/л	0,4 (0,3-0,8)	0,6 (0,4-1,0)	0,4 (0,3-0,8)	0,5 (0,4-1,0)	0,8 (0,6-1,2)	1,0 (0,8-1,4)	1,2 ^o (0,9-1,6)	0,7 (0,5-1,1)	0,9 (0,4-1,6)	0,6 (0,4-0,9)
	Глюкоза ЦСЖ	3,5 (2,4-4,2)	2,6 (2,0-3,2)	2,4 (2,1-3,2)	2,2 (1,8-3,0)	2,2 (2,0-2,8)	2,0 (1,8-3,0) ^o	1,9 ^o (1,5-2,4)	2,1 (1,9-2,6)	2,6 (2,2-3,0)	2,2 ^o (1,8-2,8)
Лейкоциты#, 10 ⁹ /л		14,9 (8,4-22,3)	15,7 (9,0-21,2)	14,1 (6,5-19,8)	16,3 (5,8-22,4)	15,6 (7,2-20,6)	17,4 (6,8-21,7)	8,6 ^o (5,2-12,4)	16,7 (6,4-23,6)	14,6 (9,1-19,6)	16,1 (10,1-22,2)
СРБ		82 (44-160)	102 (68-168)	98 (64-166)	93 (82-144)	130 (110-158)	92 (72-164)	107 (78-184)	98 (78-158)	100 (82-152)	98 (74-138)

* - первичное исследование ЦСЖ (1-6 д.б.); ** - контрольное исследование ЦСЖ -7-12 д.б. #) на момент поступления в стационар.

^o) - статистически значимые различия с I группой (без ИКО), $p \leq 0,05$ (по U критерию Манну-Уитни)

Т.о. проведенный анализ показал, что схожесть клинических проявлений и отсутствие достоверных отличий данных лабораторных показателей не позволяет диагностировать конкретное ИКО без привлечения дополнительных нейровизуализационных и функциональных методов исследования, однако, установленные сроки выявления различных интракраниальных осложнений позволяют дифференцированно расширять диагностический поиск для уточнения проблемы и принятия решения о необходимости коррекции терапевтических мероприятий.

3.2.1. Характеристика отека головного мозга

В ходе проведенного анализа установлено, что одним из наиболее частых интракраниальных осложнений, обуславливающих тяжесть ГМ являлся отек головного мозга, развитие которого наблюдали в 67,5% случаев у пациентов с ПМ, 43,5% при Hib-M и значительно реже при MM (15,2%) и МНЭ (24,8%) ($p < 0,005$ для MM vs ПМ, МНЭ vs ПМ; $p < 0,05$ для МНЭ vs HibM; $p > 0,05$ для HibM vs ПМ; MM vs МНЭ). Исследование показало, что основным клиническим проявлением ОГМ у детей являлось изменение уровня сознания: на момент поступления в стационар: сомнолентное сознание (13-14 баллов ШКГ) отмечалось у 30% пациентов, сопор в 58% (9-12 баллов ШКГ), кома (менее 9 баллов ШКГ) в 12 % случаев детей с ОГМ. Развитие синдрома Кушинга (артериальная гипертензия, брадикардия, тахипноэ) на фоне клиники прогрессирующей ВЧГ, выявляли у 38% (n=96) пациентов с ОГМ.

В неврологическом статусе выявлялись: снижение и утрата брюшных рефлексов, появление пирамидной симптоматики, патологических стопных знаков. Прогрессирование ОГМ сопровождалось развитием дислокации церебральных структур у 56 (22,2%) пациентов, 67,8% (n=38) которых составили дети в возрасте до 3-х лет. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) на фоне нарастающей ВЧГ/ОГМ диагностировали в 14,5% случаев при HibM, 18,2% при ПМ, 7,4% при MM и 8,7% при МНЭ.

При височно-тенториальном вклинении (57,1%; n=32) в неврологическом статусе на фоне нарушения сознания отмечалось появление анизокории, грубого нистагма и контра- или ипсилатеральной гемиплегии, ярких вегетативных проявлений (тахипноэ, тахикардия, яркий дермографизм, симптом Финкенштейна (Арлекино)). Нарастание симптоматики сопровождалось развитием полной офтальмоплегии. При начальных симптомах височно-тенториального вклинения в 65,6% случаев проведение противоотечной терапии с экстренным переводом пациентов на ИВЛ позволило предотвратить прогрессирование дислокационного синдрома и стабилизировать состояние пациентов.

Стадийность развития симптоматики при транстенториальном вклинении (32,1%; n=18) в большинстве случаев (61,1%) проследить не представлялось возможным, т.к. дети переводились в ДНКЦИБ из других стационаров на ИВЛ либо поступали в терминальном состоянии, в атонической коме с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности центрального генеза, в результате, возникшего еще на догоспитальном этапе вклинения. В тех случаях (n=7/38,9%), когда прогрессирование симптоматики развивалась в стационаре, ранними признаками диэнцефальной стадии являлось прогрессирующее углубление нарушения сознания от сонливости до сопора, появление зевоты, подвздохов, периодических эпизодов патологического дыхания по типу Чейн-Стокса. Нейроэндокринные нарушения в виде гипергликемии, гипернатриемии отмечались в диэнцефальной стадии у всех пациентов вне зависимости от этиологии ГМ. Прогрессирование вклинения сопровождалось развитием судорожного статуса, исчезновением окулоцеалических рефлексов, появлением синдромов Гертвига-Мажанди, Вебера, диссоциированной/полной офтальмоплегии. Нарушение ритма и частоты дыхания, эпизоды брадикардии, снижение артериального давления указывали на поражение среднего мозга и моста; летальность в данной группе пациентов составила 62%.

Все больные, поступавшие в бульбарной стадии вклинения (14,3%; n=8), погибали. Молниеносное развитие ОНГМ с вклинением в большое затылочное отверстие (БЗО) проявлялось глубокой комой, отсутствием реакцией на все виды

раздражений, отсутствием окулоцефалических рефлексов, атонией, арефлексией, двусторонним мидриазом, снижением температуры тела, апноэ, вплоть до полной остановки дыхания, резким снижением АД. Несмотря на незамедлительный перевод пациентов на ИВЛ с проведением всего комплекса реанимационных мероприятий с первых минут поступления в стационар, тяжелое ишемическое поражение ствола мозга приводило к летальному исходу. В 6 из 8 случаев (75%), при транстенториальном вклинении, наступившим в первые сутки от начала заболевания, современные реанимационные технологии позволили длительно (от 5 до 42 суток) поддерживать гемодинамику у пациентов с фактически полным отсутствием мозговой деятельности (изолиния по ЭЭГ, отсутствие регистрации корковых и стволовых вызванных потенциалов, ревербирующий кровоток при проведении ТКДГ).

Проведенный в ходе работы анализ сопряженности конкретной клинической симптоматики с развитием ОГМ установил наличие связи судорог на догоспитальном этапе и в стационаре с наличием ОГМ (соответственно: $\phi=0,46$, $p=0,003$ и $\phi=0,56$, $p=0,006$;) и нарушением уровня сознания ($\phi=0,746$, $p<0,001$). Статистически достоверных корреляций с другими клиническими симптомами, выявляемыми на догоспитальном этапе, получено не было.

Установлено наличие сопряженности ОГМ с активацией герпесвирусных инфекций у детей с ОГМ ($\phi=0,5$; $p=0,0005$).

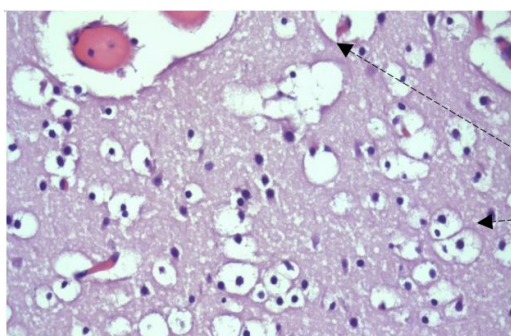
В ходе проведенных исследований материала от умерших от ГМ детей ($n=101$), установлено, что морфологические признаки ОГМ выявлялись во всех случаях вне зависимости от непосредственной причины смерти (интра- или экстракраниальной). Макроскопические изменения были представлены увеличением массы и размеров головного мозга, уплощением извилин и борозд, резко выраженным полнокровием сосудов венозного типа, сдавлением боковых желудочков, которые принимали щелевидную форму, (Рисунок 3.13.).



Отек и набухание головного мозга.
 Уплотнение извилин и сглаженность борозд.
 Неравномерное резкой степени выраженности полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки.

Рисунок. 3.13. Макропрепарат мозга больного А., 2гбм. Гипертоксическая форма менингококковой инфекции. Менингококцемия, гнойный менингит. Осложнения: Рефрактерный септический шок, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности.

При гистологическом исследовании выявлялись признаки периваскулярного и перицеллюлярного отека мозговой ткани (рисунок 3.14), полнокровие (рисунок 3.15.), в 18,2% случаев выявлялись очаговые периваскулярные кровоизлияния (Рисунок 3.16), дислокация мозга в большое затылочное отверстие подтверждалось наличием странгуляционной борозды в 16,6% случаев при ММ и в 71,2% при ГМ не менингококковой этиологии.



Выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек ткани головного мозга

Рисунок 3.14. Аутопсийный материал. Препарат головного мозга П. 7 мес. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Отек головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200.

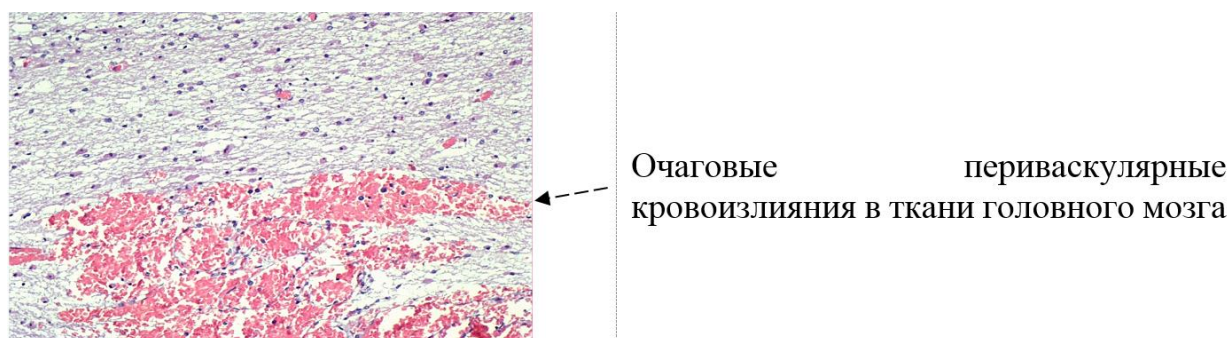
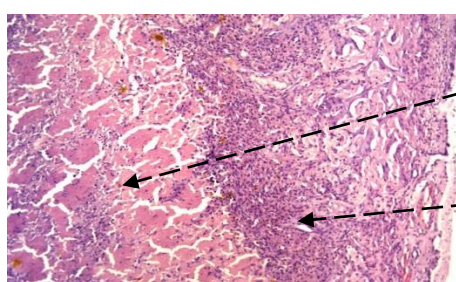


Рисунок 3.15. Аутопсийный материал. Препарат головного мозга П. 7 мес. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Отек головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200.

При патоморфологических исследованиях, проводимых на поздних сроках ГМ с некупируемым ОГМ, после длительного протезирования витальных функций, как макро-, так и микроскопически выявлялись признаки аутолитических процессов (Рисунки 3.16, А, Б, С).



Некроз и расплавление некротического детрита в корковых отделах головного мозга.

Экссудативная клеточная реакция и текущий фиброз прилежащей мягкой мозговой оболочки.

Рисунок 3.16. А, Б. Макропрепараты мозга больного Х., 4 мес (42 сутки от начала заболевания). Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Отек головного мозга, дислокационный синдром (на 2-й д.б.)

А. Аутолитические изменения головного мозга с пигментацией мягкой мозговой оболочки. Б. Некротический детрит в ткани головного мозга на 40 сутки после имевшей место дислокации. С. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200.

При сопоставлении данных морфологических исследований с предшествующей смерти клинической ситуацией (длительность ОГМ, признаки дислокационного синдрома) у 20 пациентов установлено, что степень выраженности ОГМ при интракраниальной (n=8) причине смерти была достоверно выше, чем при экстракраниальной (n=12), соответственно $7,6 \pm 1,6\%$ vs $2,5 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$.

Представляется два клинических наблюдения ОГМ у детей умерших от гнойных менингитов.

Клиническое наблюдение 1. Ребенок М., 10 месяцев, находился в ДНКЦИБ с 7.⁵⁰ по 12.⁴⁰ 16.03.2009 года с диагнозом: генерализованная менингококковая инфекция. Гипертоксическая форма, фульминантное течение. Осложнения: рефрактерный септический шок, синдром Уотерхауза-Фридериксена, ДВС-синдром в стадии фибринолиза.

Доставлен в ДНКЦИБ бригадой РКЦ через 18 часов от начала заболевания (резкий подъем температуры до $39,9^{\circ}\text{C}$) через 1 час от момента обнаружения родителями геморрагических высыпаний на лице, туловище, с клинической картиной менингококцемии, с прогрессирующей геморрагической сыпью на коже лица, туловища и конечностей в крайне тяжелом состоянии с явлениями резистентного к терапии шока, ДВС-синдрома.

С момента поступления в ОРИТ начаты реанимационные мероприятия, однако, несмотря на весь комплекс проводимой интенсивной терапии, спустя 18 часов после начала заболевания и 4 часа после поступления в стационар наступила смерть ребенка. При постмортальном морфологическом исследовании в качестве непосредственной причины смерти, диагностирован геморрагический инфаркт надпочечников, осложнивший течение фульминантного течения менингококковой инфекции.

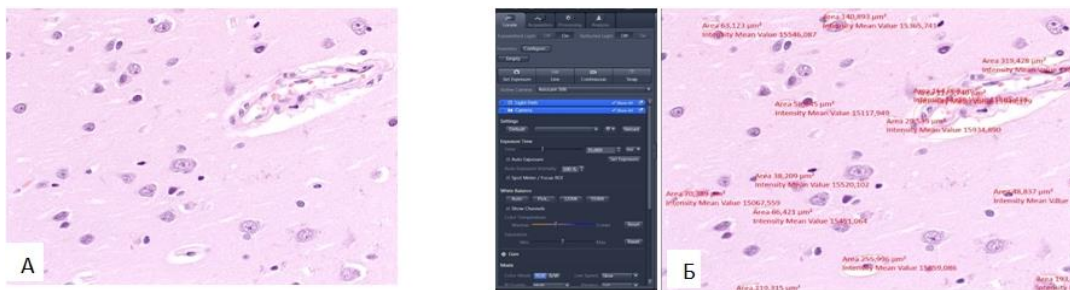


Рисунок 3.13. А – аутопсийный материал - срез ткани головного мозга ребенка М, 10 мес. Диагноз: ГФМИ, гипертоксическая форма, рефрактерный септический шок, синдром Уотерхауза-Фридериксена. Окраска гематоксилином и эозином, ув.х400. Б – Морфометрический учет отека головного мозга (площади среза, не занятой гистологическими структурами мозговой ткани). Показатель тяжести отека головного мозга 2,1 %.

При постмортальном морфологическом исследовании (Рисунок 3.13.) показатель отека головного мозга составил 2,1%, что в совокупности с другими морфологическими и клиническими критериями, позволило объективно документировать экстракраниальный характер причины смерти.

Клиническое наблюдение 2. Ребенок М., 1 года 3 месяцев был доставлен в ДНКЦИБ в состоянии клинической смерти 20.02.2010г. Ранний анамнез не отягощен. Со слов матери, с 18.02 отмечалось беспокойство ребенка, отказ от еды, гипертермия до 38,4°C, в ночь с 19.02. в 23.30 после приема жаропонижающих препаратов ребенок уснул, утром 20.02. мать обнаружила ребенка без признаков жизни. Реанимационные мероприятия, проводимые в течение 40 мин. при транспортировке и в ОРИТ ДНКЦИБ – без эффекта. При постмортальном аутопсийном исследовании выявлены патологические изменения мягких мозговых оболочек в виде утолщенности, тусклости. Гистологическое исследование установило признаки гнойного менингита и бактериальной бронхопневмонии. Постмортально с мягких мозговых оболочек и из ткани легких – высев *Str.pneumoniae*.

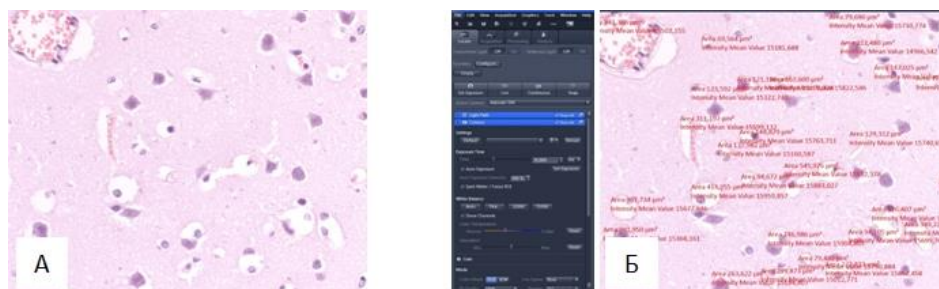


Рисунок 3.14 . А – аутопсийный материал - срез ткани головного мозга ребенка М, 1года 3 мес. Диагноз: гнойный менингит пневмококковой этиологии. Окраска гематоксилином и эозином, ув.х400. Б – Морфометрический учет отека головного мозга (площади среза, не занятой гистологическими структурами мозговой ткани). Показатель тяжести отека головного мозга 8,8 %.

При постмортальном морфологическом исследовании (Рисунок 3.14.) показатель ОГМ составил 8,8%, что в совокупности с другими морфологическими критериями, в отсутствие данных клинического наблюдения, позволило объективно документировать краниальный характер причины смерти.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была установлено, что ОГМ развивается в 1/3 случаев ГМ у детей, с максимальной частотой при ПМ (67,5%) и НибМ (43,3%). Выявлено наличие связи судорог на догоспитальном и стационарном этапах и изменения уровня сознания с наличием ОГМ у детей с ГМ, сопряженность ОГМ с активацией герпес-вирусной инфекции. Установлены

количественные показатели степени выраженности ОГМ для оценки значимости в танатогенезе у умерших пациентов.

3.2.2. Характеристика субдурального выпота

В ходе исследований субдуральный выпот диагностировали у 274 (30,6%) детей преимущественно (87%) младше 3-х лет жизни и только в единичных случаях при ГМ в возрастном промежутке 3-6 лет. Наиболее часто данное осложнение встречалось при ГМ гемофильной и пневмококковой этиологии (соответственно в 63,2 и 40,0%), реже при менингококковых (15,7%) и МНЭ (26,1%). В 58% случаев отмечалось двустороннее формирование СДВ в лобно-теменно-височных областях. Изолированно в правых отделах затылочной области СДВ не выявлялся. У 28% пациентов с СДВ, локализованном в теменно-височной области, при исследовании через большой родничок размеры диастаза кость-мозг были в пределах нормы, наличие субдуральных скоплений выявлялось только при исследовании через височное ультразвуковое окно. Размеры составили $6,5 \pm 1$ мм (5-8мм). В 71% случаев отмечалось постепенное нарастание размеров. В половине случаев диагноз базировался только на данных нейровизуализации без каких-либо изменений в неврологическом статусе и особенностей лабораторных показателей. В 40,3 % отмечался стойкий субфебрилитет, выявлялась легкая анизорефлексия, асимметрия мышечного тонуса (37,7%). С поступления, у 15% пациентов можно было заподозрить наличие СДВ по наличию позиционности головы: фиксации ее в одну сторону: при попытках выведения в срединное положение или в противоположную отмечалось резкое сопротивление. У детей первого года жизни с открытым большим родничком, отмечалось его выбухание и напряжение с усиленной пульсацией (или в единичных случаях ее исчезновение). В ходе проведенного исследования установлено наличие связи между ОГМ в первые дни ГМ и развитием СДВ ($\varphi=0,3$; $p=0,04$). Прогрессирование СДВ с формированием сдавления гомолатерального бокового желудочка и расширения контралатерального, наблюдали в 11% случаев, при клиническом осмотре

выявляли углубление гемипареза на контралатеральной выпоту стороне, изменения на глазном дне; в 6 случаях (2,2%) развились фокальные судороги.

Все вышеперечисленное демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Ребенок Ч, 5 мес. находился в ДНКЦИБ с 02.12. по 23.12.2011г. с диагнозом: Бактериальный гнойный менингит гемофильной этиологии. (антиген *H. influenzae* в РЛА ЦСЖ от 05.12., ПЦР ЦСЖ от 05.12.- ДНК *H. influenzae* положительно). Осложнения: 2-х сторонние субдуральные выпоты (лобно-теменной области справа и теменно-височной области слева).

Поступил в ДНКЦИБ на 2-й день болезни переводом из ЦРБ г.Кириши (Лен.область) Заболел остро 01.12.11 с повышения температуры до 39,2°C; в течение нескольких часов - ухудшение состояния: вялость, сонливость, заторможенность. Ребенок был госпитализирован в ОРИТ ЦРБ с подозрением на ГМ. 02.12. была проведена диагностическая люмбальная пункция: цитоз – 32000·10⁶/л, белок 1,81г/л. Клин.ан.крови: Эр-4,2·10¹²/л, Нв-90г/л, лей 18,9·10⁹/л, НФ-70%, Тромб-65·10⁹/л, СОЭ-26 мм/ч, СРБ 180 ед, ПКТ-24пг/мл .

Анамнез жизни: от 3 нормальной беременности, 2 срочных родов путем кесарева сечения с весом 4200. К груди приложен в 1 сутки. Выписан домой на 4 сутки домой. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Развивался по возрасту. Привит по возрасту.

При поступлении в ОРИТ ДНКЦИБ состояние тяжелое за счет ВЧГ: сознание на уровне 14-15б ШКГ, но вялый, сонливый. Крик громкий. Большой родничок 2х2см, напряжен, пульсация усилена. В неврологическом статусе без очаговости. Менингеальные симптомы положительные (ригидность затылочных мышц +, симптом Кернига +). Соматически: t°-38,0°C, ЧСС 110 в 1 мин, ЧД 30 в 1 мин, гемодинамика стабильная. Кожные покровы обычных окрасок без инфекционной сыпи, проявления аллергодерматита. По внутренним органам без патологии. Терапия: цефтриаксон (лендацин) 100мг/кг/сут; дексазон 0,6 мг/кг/сут (3 суток), цитофлавин, диакарб, аспаркам. На фоне терапии стал значительно активнее, хорошо сосал, энтеральное питание полностью усваивал, однако в течение суток периодически отмечались подъемы температуры до 37,8-38,2°C. В клиническом анализе крови: лей-14,2·10⁹/л, Н-101 г/л, Эр-4,2·10⁹/л, Тромб-128·10⁹/л, НФ-33%, ЛФ-55%, Мо-12%, СОЭ-30 мм/ч; СРБ-170 ед. При контрольной ЛП выявлено снижение плеоцитоза при сохранении его нейтрофильного характера (цитоз 1237,3·10⁶/л; НФ-84%), нормализация уровней белка (0,34 г/л) и глюкозы (2,9ммоль/л). С 5 д.б. по данным НСГ отмечены признаки 2-х сторонних СДВ (справа -5мм, слева-7мм), объем которых увеличивался в динамике (Рис.3.15). Длительный субфебрилитет, сохранение нейтрофильного плеоцитоза, сохраняющийся высокий уровень СРБ, нарастание СДВ послужили основанием для смены антибиотика. Препаратом выбора стал хлорамфеникол, учитывая высокую его биодоступность, на фоне риска формирования у ребенка эмпиемы. Несмотря на проводимую терапию, размеры СДВ продолжали нарастать вплоть до 13.д.б.

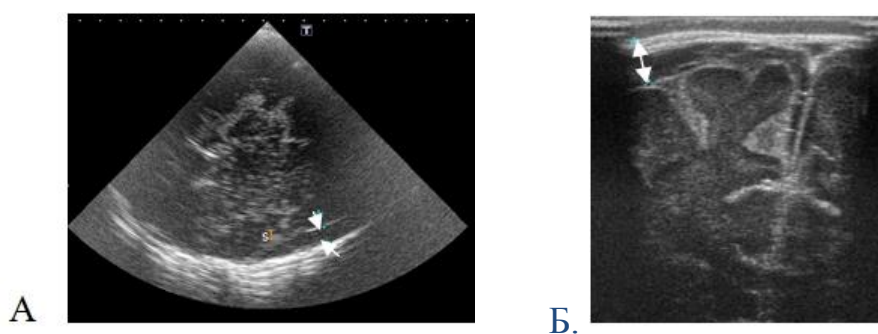


Рисунок 3.15. НСГ ребенка Ч, 5 мес. Диагноз: Гемофильный менингит. Осложнение: 2-х сторонний субдуральный выпот в лобно-височной области.

А. 5-й д.б. – горизонтальная плоскость сканирования; Б-фронтальная плоскость сканирования.

В связи с нарастанием размеров выпота слева (до 11 мм), появлением смещения срединных структур на 3 мм, выявляемую анизорефлексию, проведена КТ головного мозга (Рисунок 3.16). После консультации нейрохирурга, исследования содержимого левого субдурального скопления ($7 \cdot 10^6/\text{л}$, белок 2,2г/л, посев-стерильный) был подтвержден диагноз 2-х сторонних СДВ, однако от дренирования выпотов решено было воздержаться.

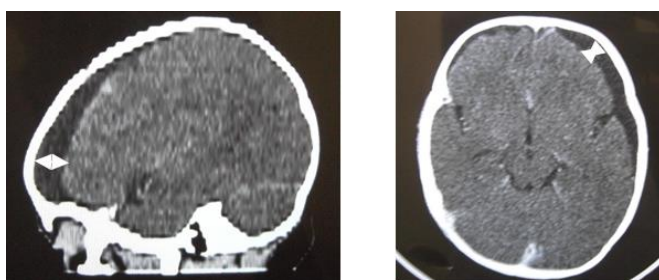


Рисунок 3.16. КТ ребенка Ч., 5 мес. Диагноз: Гемофильный менингит

На фоне хлорамфеникола сохранялась фебрильная лихорадка, при контрольной ЛП на 13 д.б. ЛП на 13-й день болезни показала тенденцию к снижению плеоцитоза ($182 \cdot 10^6/\text{л}$), смешанный его характер, повторное нарастание уровня белка (1,28 г/л) при нормальном уровне глюкозы (2,9 ммоль/л). В клиническом анализе крови – Лей $14,2 \cdot 10^9/\text{л}$, НФ-63%. Тромб- $462 \cdot 10^9/\text{л}$, Эр- $3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв-91, СОЭ-24 мм/ч, СРБ- 60 ед.

Окончательное купирование лихорадочного синдрома, постепенное уменьшение размеров СДВ отмечалось на фоне коррекции антибактериальной терапии с переходом на введение меронема. Нормализация клеточного состава и белка ЦСЖ была достигнута к 20 д.б. ($12,5 \cdot 10^6/\text{л}$ (МН-92%), белок 0,4 г/л).

К моменту выписки из стационара (23д.б.) состояние ребенка расценивалось как удовлетворительное. В соматическом статусе – гемодинамика стабильная, дыхание пуэрильное, умеренная гепатомегалия. В неврологическом статусе –

эмоциональный тонус положительный: улыбается, гулит, мышечный тонус умеренно равномерно снижен, умеренная гиперрефлексия, без убедительной разницы сторон. Хорошо держит голову, переворачивается со спины на живот. При присаживании- «заваливается» на бок.

При выписке было рекомендовано наблюдение по месту жительства и в ДНКЦИБ, прием пантогама, контрольное нейросонографическое обследование через 1 мес.

В представленном случае, развитие 2-х сторонних СДВ у ребенка 5-и месяцев с генерализованной гемофильной инфекцией, HibM крайней степени тяжести выявляется с 5 дня болезни, несмотря на проводимую с первых суток терапию, рекомендованную для установленной этиологии заболевания (с поступления в ЦРБ). Этиологическая верификация в представленном случае основывалась на данных РАЛ и ПЦР, отсутствие культуры Hib не позволило установить чувствительность возбудителя к используемым антибиотикам; не исключено, что затяжная санация ЦСЖ, была связана с резистентостью возбудителя к используемым антибиотикам. Проведение дифференциального диагноза в данном клиническом случае между СДВ и эмпиемой, было бы не возможно без данных исследования содержимого субдурального скопления, т.к. стерильный его характер позволил исключить наличие эмпиемы. Регресс СДВ наблюдался параллельно с санацией ЦСЖ на фоне смены антибактериальной терапии.

Проведенное исследование показало, что СДВ является самым частым интракраниальным осложнением ГМ у детей раннего возраста, в особенности при пневмококковой (40,%) и гемофильной (63,2%) этиологии. Установлена связь развития СДВ с предшествующим ОГМ.

3.2.3 Характеристика эмпиемы

Развитие эмпиемы отмечено в 7-х случаях (5 при HibM, 2- МНЭ), во всех эпизодах появление субдурального скопления, выявляемого при НСГ изначально расценивалось как СДВ. Клиника была схожая во всех случаях: на фоне клинического улучшения: отсутствия явных общемозговых явлений, уменьшения выраженности менингеальных симптомов, длительно сохранялся субфебрилитет; на 8-14 д.б. ($9,7 \pm 1,5$ д.б.) отмечалось появление температурных «свечек» до 38,9-

39,6°C в вечернее и ночное время; у 3-х детей – учащение срыгиваний, усиление беспокойства в ночное время. В неврологическом статусе у всех выявлялось повышение сухожильных рефлексов; умеренная анизорефлексия, асимметрия мышечного тонуса отмечалась у 3-х из 7-и детей, у остальных убедительной очаговости не находили. По данным лабораторных показателей в клиническом анализе крови выявлялось повторное нарастание лейкоцитоза, ускорение СОЭ. При четкой тенденции к нормализации показателей ПКТ, уровни СРБ оставались значительно выше нормы. При контрольном исследовании ЦСЖ, отмечалось снижение плеоцитоза, при сохраняющемся преобладании нейтрофилов, и нормализация уровня глюкозы, однако во всех случаях сохранялась протеинурия с уровнем белка более $1,4 \pm 0,4$ г/л. Всем пациентам проводилось МРТ и КТ головного мозга с контрастным усилением, однако, методами нейровизуализации достоверно отдифференцировать эмпиему от СДВ не представлялось возможным; диагноз подтверждался после исследования пунктата субдурального скопления (71%/n=5).

3.2.4. Характеристика энцефалита

В ходе исследования наличие энцефалита диагностировано в 4,9% (n=44) случаев от общего числа ГМ (7,1% в структуре ИКО). Изолированно в качестве самостоятельного осложнения у больных, находившихся под нашим наблюдением, диагноз энцефалита не выставлялся. Сочетание общемозговой, менингеальной и стойкой очаговой симптоматики у части пациентов трактовалось, как менингоэнцефалит. У 25 детей с ГМ (56,3% от числа пациентов с энцефалитом) в возрасте до 2-х лет с стойкой очаговой неврологической симптоматикой при проведении НСГ удалось выявить наличие различных по размеру и локализации гиперэхогенных очагов неправильной формы в паренхиме головного мозга при этом отмечалось изменение архитектоники рисунка борозд и извилин (Рисунок 3.17).

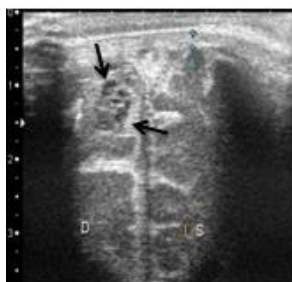


Рисунок 3.17. НСГ ребенок П., 11 мес D-s: гемофильный менингоэнцефалит. Осложнение. ОГМ. Стрелки указывают на энцефалитический очаг - гиперэхогенный неоднородный участок в паренхиме головного мозга с четкими контурами.

У 4-х пациентов старше 2-х лет очаги энцефалита выявлялись при проведении МРТ или КТ: отмечалось накопление контрастного вещества не только оболочками, но и в отдельных зонах паракортикальных областей. В 34,1% случаев окончательный диагноз менингоэнцефалита устанавливался на основании клинико-лабораторных данных даже при отсутствии проведения (или при отрицательном заключении) нейроимиджевых исследований при исключении иных причин стойкого неврологического дефицита в структуре переносимого ГМ.

При патоморфологическом исследовании аутопсийного материала умерших от ГМ детей, наличие энцефалитических очагов выявляли чаще при пневмококковой (62%) природе заболевания. (Рисунок 3.18).

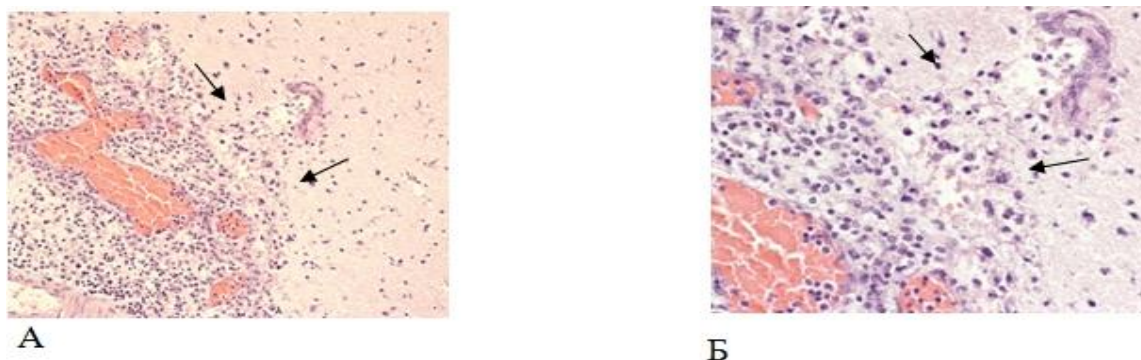


Рисунок 3.18. Аутопсийный материал больного С. 4 мес. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Окраска гематоксилон-эозин. А. -x200, Б.- x400. Стрелками указана нейтрофильная инфильтрация в мозговой паренхиме -участок контактного энцефалита.

3.2.5. Характеристика интракраниальных осложнений при гнойных менингитах у детей, связанных с поражением сосудов

Прижизненная диагностика церебральных (интракраниальных) васкулитов при бактериальных нейроинфекциях крайне затруднительна, что не позволяет

привести точную статистику их развития при ГМ, поэтому в ходе проводимой работы учитывались только случаи, сопровождавшиеся развитием церебрального инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации. В период 2000-2017 гг. наличие инсульта, расцениваемого как проявление церебрального васкулита, прижизненно диагностировали у 18 детей с ГМ, что составило 2% от общего числа пациентов. В большинстве случаев (94,4%; n=17) отмечали развитие ишемического инсульта. Геморрагический инсульт диагностировали при проведении МРТ головного мозга у одного подростка (5,6%), переносящего смешанную форму МИ, осложненную рефрактерным СШ.

В ходе проведенного исследования установлено, что развитие инсульта чаще отмечалось при ПМ (7,8%), чем при менингитах иной этиологии (vs 1,2% при ММ; 2,3 при ГМ, 1,0 при МНЭ (Таблица 3.15. Рис3.12). Большую часть составили пациенты в возрасте до 3-х лет (72,7%; n=13). В клинической картине у детей раннего возраста преобладали общемозговые нарушения, ОГМ на фоне которых отмечалось развитие фокальных судорог на $2,9 \pm 0,7$ сутки от появления первых симптомов заболевания. В результате проведенной работы установлено наличие сопряженности инсульта ($\phi = 0,46$; $p < 0,001$,) с судорогами в стационаре ($\phi = 0,6$; $p < 0,001$,) и на догоспитальном этапе ($\phi = 0,4$; $p < 0,001$,).

В качестве примера ГМ, осложненного развитием ишемического инсульта приводим следующее клиническое наблюдение:

Мальчик А.Г., 2,5 лет и.б. №2347 находился в ДНКЦИБ с диагнозом: генерализованная форма гемофильной инфекции: гнойный менингит, гнойный полисинусит. Осложнения: ишемический инсульт в бассейне ПМА.

Мальчик с неотягощенным, со слов родителей, ранним анамнезом жизни. Поступил в клинику ДНКЦИБ с жалобами на выраженную сонливость, лихорадку до $39,1^{\circ}\text{C}$. Накануне заболевания вакцинирован от полиомиелита и гриппа (Имовакс Полио +Совигрипп). В ночь на 26.09.17 у ребенка отмечался подъем температуры до $38,8^{\circ}\text{C}$, появились слизисто-серозные выделения из носа. Утром 27.09.17, в 5^{30} $39,1^{\circ}\text{C}$, учащенное дыхание; на протяжении всего дня был очень сонлив, трижды отмечалась рвота, 1 раз жидкий стул, температура сохранялась на фебрильных цифрах, несмотря на прием жаропонижающих. В 18^{30} после осмотра врачом неотложной помощи, с диагнозом: менингит? гастроэнтерит? ребенок был госпитализирован в клинику ДНКЦИБ. По тяжести состояния,

обусловленной церебральной недостаточностью, ребенок был помещен в отделение ОРИТ. Статус на момент поступления: t° - 36,6°C, АД-96/60 ммHg, ЧД28/мин, ЧСС130/мин; по монитору синусовый ритм. Сознание soporозное (9-10 баллов ШКГ), зрачки равные, фотореакции снижены, окулоцефалические реакции вызываются. Менингеальные симптомы резко положительные (РЗМ+++), с-м Кернига 90-95°. Тоны сердца ясные. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, SpO₂ 98%. Кожа чистая, время капиллярного наполнения 2с, живот симметричный, мягкий. При поступлении в ОРИТ – приступ клонических судорог в левых конечностях продолжительностью 5 мин, которые были купированы после введения диазепама. В постприступном периоде – левосторонний гемипарез.

По данным лабораторных исследований: по КОС, электролитам крови – компенсирован, гликемия 6,3 ммоль/л. Ан.крови: Лей- $3,3 \times 10^9$ /л; Эр $7,2 \times 10^{12}$ /л; Нв163г/л; Тромб- 145×10^9 /л4 ПЯ-18%, СЯ-60%, Мо-4%, СОЭ2мм/ч; СРБ-88,4 мг/л; ПКТ >10, фибриноген 5.4 г/л, МНО 1,3; АЧТВ 28,6с, ТВ 18,6с, ПТВ-17,8

С поступления рабочий диагноз: генерализованная бактериальная инфекция, ГМ. Учитывая клинику нарастающей ВЧГ, локальные судороги переведен на ИВЛ. В образцах крови, была обнаружена ДНК *Haemophilus influenza* типа b. ЛП была отложена до стабилизации состояния. На фоне терапии (лендацин, цитофлавин, дексазон) нарастание церебральной симптоматики не отмечалось, судороги не повторялись, по данным УЗ-головного мозга не выявлялось каких-либо патологических изменений, однако в динамике отмечалось нарастание СРБ до 136 мг/л, в коагулограмме увеличение МНО-2,43, АЧТВ 54,9с. Учитывая особенности клиники на момент поступления ребенка в стационар (фокальный характер судорог), невозможность детальной оценки церебральных структур 29.09.17 ребенку была проведена КТ головного мозга и придаточных пазух носа.

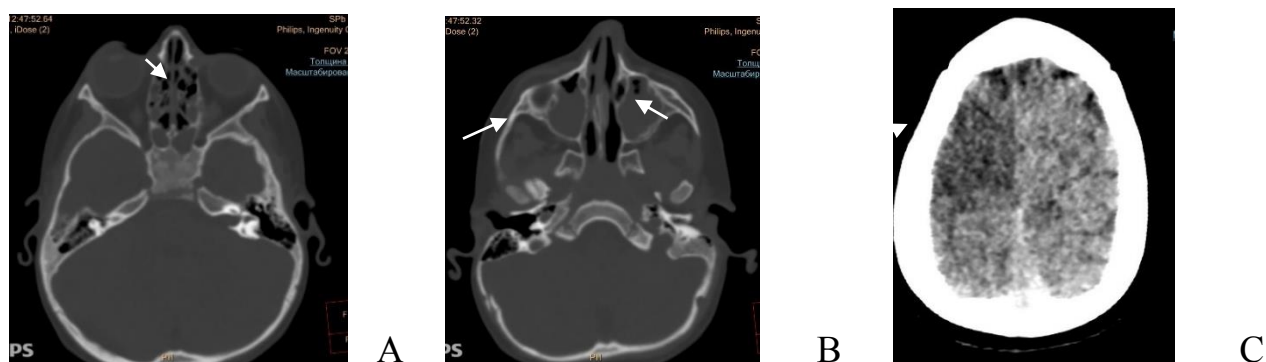


Рисунок 3.19. КТ ребенка А. Признаки полисинусита: в зоне сканирования придаточных пазух носа основная пазуха (тотально)(А), обе верхнечелюстные пазухи (субтотально) (В) и клетки решетчатого лабиринта (А,В), преимущественно задней группы заполнены жидкостным содержимым. С - КТ-картина ишемических изменений в правой лобной доле.

На КТ (Рис 3.19.) были выявлены признаки полисинусита (затемнение обеих верхнечелюстных, основных, лобных пазух), ишемические изменения в зоне кровоснабжения правой переднемозговой артерии.

Учитывая данные КТ, проведена пункция верхнечелюстных пазух - из обеих получено гнойное отделяемое, при бактериологическом исследовании которого была выявлена ДНК *Nib* (из обеих пазух). 29.09.17 проведена ЛП был получен мутный ликвор: плеоцитоз $4520 \times 10^6/\text{л}$ (НФ-88%, МН-12%), белок 1,8 г/л, глюкоза -1,9 ммоль/л; $\text{ГЛЮ}_{\text{ЦСЖ}}/\text{ГЛЮ}_{\text{СЫВ}}=0,27$; ПЦР – ДНК *Haemophilus influenza* - положительно. Из крови, пунктата обеих придаточных пазух носа была выделена *Nib* цефеназа «-», чувствительная к фторхинолонам, хлорамфениколу и всем беталактамным антибиотикам, в т.ч. цефтриаксону, который ребенок получал с поступления в стационар. Причина развития фокальных судорог в левых конечностях в дебюте менингита и стойкая очаговая симптоматика постприступном периоде была связана с развитием ишемического инсульта в бассейне ППМА, расцененного как следствие инфекционного васкулита. Учитывая необходимость проведения хирургической санации гнойного очага в ППН, ребенок был переведен в многопрофильный стационар, где ему было проведено соответствующее заболеванию хирургическое пособие. На фоне проводимой комплексной терапии удалось добиться санации ЦСЖ, нормализации прочих лабораторных показателей, однако в период ранней реконвалесценции в неврологическом статусе отмечались умеренно выраженные явления левостороннего гемипареза, грубая лобно-мозжечковая атаксия, инсомния.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует осложненное течение генерализованной формы гемофильной инфекции, гемофильной менингита крайней степени тяжести у ребенка 2-х лет. Первые симптомы заболевания – катаральные проявления, рвота, жидкий стул на фоне лихорадки были не специфичны и расценены первоначально родителями как реакция на проведенную вакцинацию. Между тем, характер используемых накануне заболевания вакцин (обе инактивированные) и сроки появления симптоматики исключали связь ГМ с проведением прививки. Возможно, наличие гнойно-воспалительного процесса в ППН имело значение в развитии церебрального васкулита у данного ребенка, как и вероятность наследственной тромбофилии, по поводу которой необходимо дополнительное генетическое обследование.

В двух случаях развития ишемического инсульта у детей школьного возраста с ПМ, госпитализация первоначально осуществлялась в ОРИТ соматических стационаров Санкт-Петербурга с подозрением на острое

нарушение мозгового кровообращения. В обоих случаях клиника ОНМК возникла в первые сутки болезни: за несколько часов до внезапного появления гемипареза и нарушения речи отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр, повторная рвота, дети жаловались на интенсивную головную боль. В стационаре, несмотря на проводимую терапию, нарастало угнетение сознания, в одном случае, в первые часы от момента госпитализации отмечалось развитие судорожного статуса. Диагноз менингита подтверждался ликворологически, наличие ишемического инсульта – по данным КТ головного мозга.

Во всех случаях при вовлечении в патологический процесс крупных церебральных сосудов, в исходах отмечались психоневрологические нарушения разной степени выраженности, в половине случаев - симптоматическая эпилепсия.

К редким сосудистым интракраниальным осложнениям, выявленных в ходе проводимого исследования относится тромбоз венозных синусов. Данное осложнение диагностировали прижизненно у 3-х детей (2-х в возрасте до 1 года, одного – 6 лет). У детей раннего возраста основными клиническими проявлениями была длительная фебрильного характера лихорадка, общемозговая симптоматика обусловленная сохраняющейся ВЧГ (диссомния, вялость, отказ от еды, повторная рвота вне кормления) и снижение пульсации большого родничка. При рутинном лабораторном обследовании длительно сохранялся лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, СРБ при нормальных уровнях прокальцитонина. Значимых изменений в коагулограмме не выявляли, однако в обоих случаях отмечался повышенный уровень Д-димера (1200 и 1630 мкг/л). При проведении ТКДГ выявлялось отсутствие кровотока в зоне саггитального синуса. В обоих случаях, диагноз тромбоза саггитального синуса был подтвержден после проведения КТ головного мозга. После подтверждения диагноза оба ребенка были переведены в нейрохирургическое отделение, где им проводилась антиагрегантная терапия.

Наличие тромбоза поперечного синуса у 6-летнего ребенка с закончившимся летальным исходом ПМЭ, диагностировали прижизненно на 3-й день от начала заболевания. Приводим клиническое наблюдение. Ребенок С., 6

лет находился в ДНКЦИБ с 22.06 по 02.06.2017 с диагнозом: Генерализованная пневмококковая инфекция: пневмококковый менингоэнцефалит, септицемия. гнойный правосторонний полисинусит. Осложнения: ОГМ, тромбоз поперечного синуса, СПОН.

Доставлен в ОРИТ ДНКЦИБ минуя приемный покой на 3-й день от начала заболевания в состоянии крайней степени тяжести, обусловленной выраженной церебральной недостаточностью.

Ранний анамнез не отягощен. За 3 недели до заболевания ГМ в течение суток эпизод фебрильной лихорадки, головной боли, купированные приемом нурофена. 20.05 резкий подъем температуры до 39°C, на прием нурофена – кратковременный эффект, 21.05 сохранялась фебрильная лихорадка, жаловался на сильную головную боль. На фоне приема антипиретиков отмечался кратковременный период снижения температуры до субфебрильных цифр, осмотрен педиатром – назначена симптоматическая терапия по поводу диагностированного ОРВИ. В ночь на 22.05 – t°-39,3°C, на фоне приема но-шпы снижение температуры до 38,2°C. В 4 утра – перестал отвечать на вопросы, закатывал глаза. В 6 часов утра родители вызвали бригаду ЛП, в присутствии которой, в 6.30 развился тонико-клонический судорожный приступ. На дому введено в/м 2 мл диазепама, «литическая» смесь, обеспечен сосудистый доступ, начата инфузионная терапия (500 мл NaCl 0,9%).

При поступлении в ОРИТ ДНКЦИБ (8.20): нормотеремия, гемодинамика компенсирована (ЧСС75/мин. АД 140/80 мм рт.ст., ЭКГ, по монитору-синусовый ритм, ЧД 30/мин, SpO₂ 98%; сознание на уровне 5б ШКГ, зрачки равные 2мм, фотореакции снижены, окулоцефалические рефлексy сохранены, периодически плавающие движения глазных яблок. Конечности в гипертонусе. Глубокие рефлексy с рук D>S, с ног- не вызываются, брюшные, кремастерные, подошвенные – abs. Ригидность затылочных мышц – слабо положительная, с-м Кернига – отрицательный. В анализах крови Лей-18,8.109/л; НФ-84%. СОЭ-22 мм/ч, СРБ 90 ед, ПКТ – 12 нг/мл. Коагулограмма: Фибриноген 7,1 г/л. Протромбин по Квику 63%, МНО 1,36, АЧТВ 3,4 с, ТВ-14,7с, ПВ-16,с. КОС – компенсированный метаболический ацидоз. НСГ, УЗИ зрительных нервов, осуществленные спустя 1,5 часа от поступления в ОРИТ не выявили патологию (D=4,7мм, S=5,0мм). При офтальмоскопии – косвенные признаки ВЧГ (без признаков застоя на глазном дне). Учитывая клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных обследований с поступления заподозрено течение генерализованной бактериальной инфекции, ГМ, осложненного отеком головного мозга. Учитывая наличие противопоказаний (нарастающая ВЧГ) ЛП ребенку не проводилась, однако с первых минут после поступления ребенка в ОРИТ интенсивная терапия – перевод на ИВЛ, обеспечение центрального сосудистого доступа. После забора материала для лабораторного обследования, с течение часа от поступления была начата антибактериальная терапия (лендацин+ванкомицин). Наличие длительных судорог, очаговая

симптоматика, выявленная при неврологическом осмотре, невозможность детальной оценки церебральных структур УЗ-методами у 6-летнего ребенка, послужили основанием для проведения КТ головного мозга, которая была проведена через 6 часов от момента поступления ребенка в ДНКЦИБ. На КТ выявлены признаки ОГМ, пролабирование миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, признаки синус-тромбоза поперечного синуса (Рисунок 3.20. А,Б).

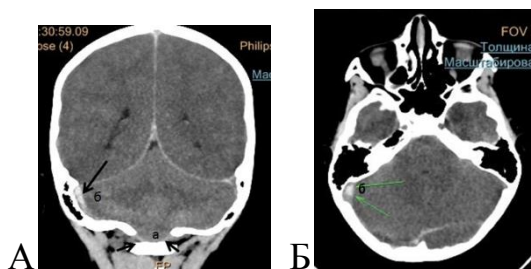


Рисунок 3.20. КТ ребенка С.,6 лет. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит.

ОГМ, дислокационный синдром.

А) а - вклинение миндалин мозжечка в БЗО; б (А,Б) – КТ признаки тромбоза поперечного синуса

Помимо выявленной церебральной патологии были получены КТ-данные за наличие правостороннего полисинусита (Рисунок 3.21.а,б).

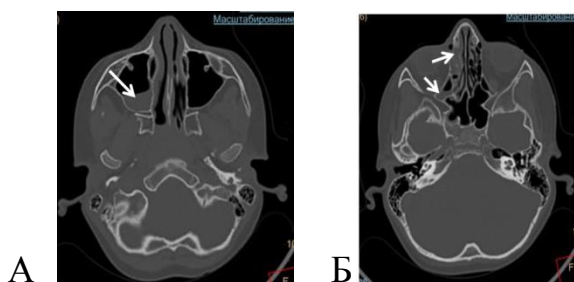


Рисунок 3.21. КТ ребенка С.,6 лет. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит.

ОГМ, дислокационный синдром.

Признаки синусита: А) уровень в правой верхнечелюстной пазухе, Б) затенение решетчатой пазухи справа

Наличие гнойного процесса в придаточных пазухах было подтверждено после получения гнойного содержимого из правой гайморовой пазухи. Бактериологическое обследование установило пневмококковую этиологию заболевания: уже в первые сутки в стационаре была обнаружена ДНК *Str.pneumoniae* в крови методом ПЦР; в последующие дни из крови и ПНН был получен высеv пневмококка. Несмотря на проводимую комплексную терапию с осуществлением в полном объеме реанимационного пособия, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. На 23.05 по данным ТКДГ отмечалось снижение церебрального кровотока, тенденция к его реверсии. При УЗИ-глазных нервов отмечалось их расширение (D= 6,2мм, S=6,0мм). ЭЭГ – грубые нарушения биоэлектрической активности головного мозга с выраженным ее снижением. С клиникой нарастающего СПОНа на 13-й день болезни, 11-й день госпитализации был констатирован летальный исход.

Данные макроскопического исследования свидетельствовали об отсутствии на момент смерти признаков экссудативного воспаления в придаточных пазухах носа, однако при микроскопии аутопсийного материала были выявлены выраженные гнойно-деструктивные изменения в твердой

мозговой оболочке (в области полулунного ганглия), участки которой прилегали непосредственно к поверхности правой клиновидной кости (Рисунок 3.22.). Характер выявленных изменений свидетельствовал о более длительном по времени процессе в области твердой мозговой оболочки, чем в венозных синусах и мягких мозговых оболочках и позволяло говорить о вторичной природе ГМ.



Рисунок 3.22 Аутопсийный материал ребенка С., 6 лет. Диагноз: Пневмококковый менингоэнцефалит. Осложнения: ОГМ, дислокационный синдром. Окраска гематоксилин-эозин, х 400. А. нервные клетки полулунного ганглия В- нейтрофильная инфильтрация в области полулунного ганглия (выделен линией).

Постмортально были выявлены тромбозы не только в поперечном, но и в саггитальном синусах с выраженным эндоваскулярным экссудативным компонентом (Рисунок 3.23). В глубине борозд, несмотря на поздние сроки заболевания и мощную антибактериальную терапию сохранялись гнойные наложения.



Рисунок 3.23. Аутопсийный материал ребенка С., 6 лет. Диагноз: Пневмококковый менингоэнцефалит. Осложнения: ОГМ, дислокационный синдром. Окраска гематоксилин-эозин. Экссудативный (гнойный) процесс в венозном синусе (А-увеличение х200; В - х400).

Данное клиническое наблюдение подтверждает крайнюю степень тяжести вторичных пневмококковых менингоэнцефалитов. Анализ клинико-анамнестических особенностей данного случая свидетельствует о том, что ОГМ нарастал настолько стремительно, что изменения зрительных нервов и характерные картина на глазном дне «запаздывали». Это объясняет отсутствие

застойных изменений на глазном дне и нормальные размеры зрительных нервов при первом исследовании, в то время как клинически выявлялись признаки ОГМ с дислокационным синдромом (изначально с клиникой начинающегося височнотенториального вклинения). Ретроспективно невозможно определить предшествовали ли венозные тромбозы экссудативному процессу в субарахноидальном пространстве или явились следствием тяжелого пневмококкового сепсиса, сопровождавшегося ДВС-синдромом и возникли на фоне прогрессирующего интратекального воспаления; в любом случае, очевидно, что нарушение венозного оттока в результате поражения синусов способствовало стремительному нарастанию ВЧГ, развитию дислокационного синдрома, что наблюдалось в приведенном случае и подтверждалось прижизненно данными КТ.

При постмортальных исследованиях аутопсийного материала умерших от ГМ детей наличие экссудативных воспалительных изменений в интракраниальных сосудах выявлялось у всех больных с ГМ не менингококковой этиологии и в 15% случаев ММ во всех случаях изменения выявлялись в сосудах мягких мозговых оболочек (Рис 3.24.).

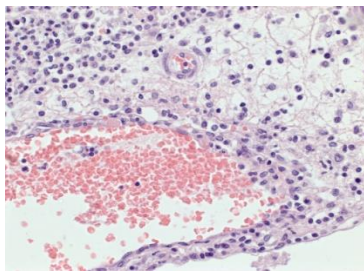


Рисунок.3.24 Пневмококковый менингоэнцефалит. Гнойный васкулит мягкой мозговой оболочки. (Окр.гематоксилин-эозин, х400)

В 12% случаев (n=12) в аутопсийном материале выявляли наличие васкулитов в сосудах субкортикальных отделов головного мозга (Рис 3.25.), в 7,9% (n=8) (у детей первых месяцев жизни) - множественные мелкие ишемические инфаркты в кортикальных и субкортикальных областях, не диагностируемые прижизненно, (Рис. 3.26,3.27)

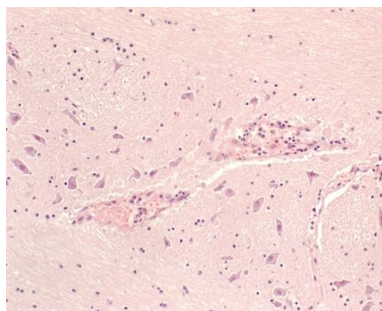


Рисунок.3.25. Пневмококковый менингоэнцефалит. Экссудативный васкулит сосудов глубинных (подкорковых) отделов головного мозга. (Окраска гематоксилин-эозин, х 200)

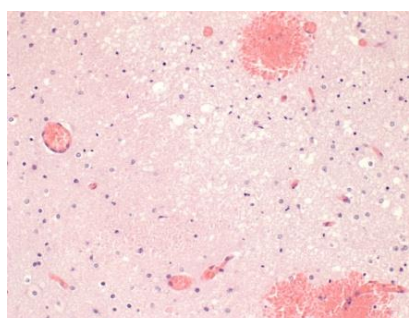


Рисунок. 3.26. Менингококковый менингит Очаговое периваскулярное кровоизлияние; зоны ишемических инфарктов (гематоксилин-эозин, х 400)

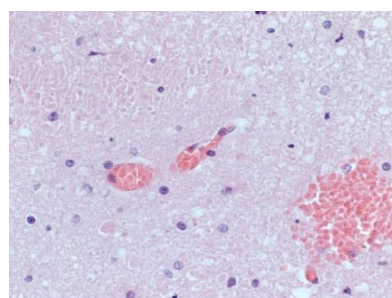


Рисунок. 3.27. Менингококковый менингит Очаговое периваскулярное кровоизлияние; зоны ишемических инфарктов (гематоксилин-эозин, х 400)

3.2.6. Характеристика вентрикулита/эпендиматита, окклюзионной гидроцефалии

Развитие вентрикулита диагностировали у 9 детей раннего возраста (7-детей до года, 2-е в возрасте от 1 до 2х лет), 5 из них – воспитанники ПНДР с фоновой грубой органической патологией ЦНС, тяжелой белково-энергетической недостаточностью. В 3 случаях вентрикулит осложнял течение ГМ, в 2-х ПМ, в остальных - этиологию заболевания установить не удалось. В клинической картине отмечалось стремительное нарастание общемозговой симптоматики на фоне фебрильной лихорадки, у 7-и – клонико-тонические судороги. Выявлена слабой силы корреляция между повторными судорогами при поступлении в стационар и наличием вентрикулита ($\phi=0,18$; $p=0,04$). При поступлении в

стационар на фоне глубокого угнетения сознания выявлялись резко положительные менингеальные симптомы, с запрокидыванием головы кзади, напряжением и снижением пульсации большого родничка, расширение венозной сети на голове.

При проведении НСГ на 2-4 день от начала болезни ($2,1 \pm 0,6$ сутки) выявляли гиперэхогенное содержимое, наличие спаек и перемычек в просвете расширенных желудочков, утолщение и гиперэхогенность эпендимы (рисунок 3.28, 3.29).

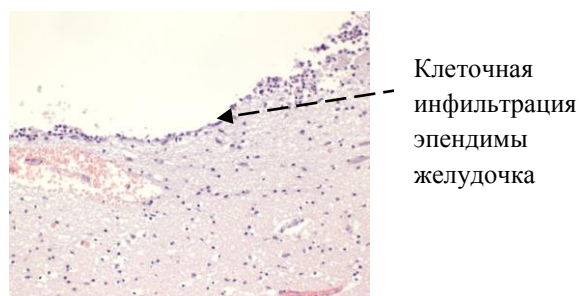


Рисунок 3.28. Гнойный вентрикулит x200

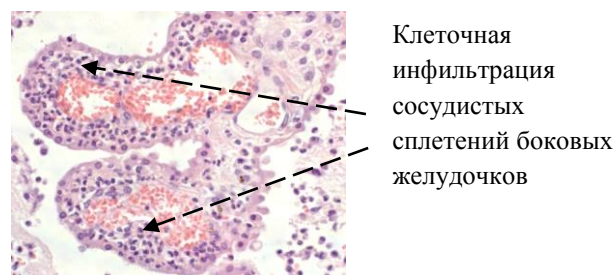


Рисунок 3.29. Гнойный вентрикулит, гнойное воспаление сосудистого сплетения x400

Эпендиматит диагностировали на основании данных НСГ у 22 детей (в возрасте от 3 мес до 23 мес; 12 ГМ, 10 МНЭ) при выявлении утолщения и гиперэхогенности эпендимы желудочков и умеренную вентрикулодилатацию на 1-3 сутки от начала ГМ ($1,8 \pm 0,4$ сутки). Признаков спаечного процесса, гиперэхогенности содержимого желудочков по данным нейровизуализации ни у кого из данной группы детей не выявлялось. Клинически, каких либо патогномичных именно для этого осложнения признаков не выявляли. У пациентов с данной патологией отмечался длительный субфебрилитет ($11 \pm 2,6$ сут), общемозговая симптоматика выражалась в вялости, сонливости, учащенных срыгиваниях; убедительной очаговой неврологической симптоматики не выявлялось. Летальных случаев при развитии эпендиматита не было, все дети выздоравливали на фоне проводимой антибактериальной терапии без грубого неврологического дефицита к моменту выписки из стационара.

.Наличие вентрикулодилатации, расширение наружных ликворных пространств на 1-10 сутки ГМ, особенно у детей раннего возраста, отмечено более, чем в половине случаев (52,7%/n=472). В периоде ранней реконвалесценции, как правило, размеры желудочковой системы и ликворопроводящих путей оставались расширенными (8-12% по сравнению с возрастной нормой), но имели тенденцию к нормализации у 86% (n=406) детей.

Развитие окклюзионной гидроцефалии, потребовавшей проведения нейрохирургического лечения (ВПШ), имело место у 6 детей первого года жизни (при ПМ у 2-х детей, у 4-х МНЭ). У 4-х больных развитию окклюзионной гидроцефалии предшествовал венитрикулит, в 2-х случаях отмечалось постепенное нарастание размеров желудочковой системы при УЗ-мониторировании. Признаки окклюзии выявляли в сроки от 11 до 35 дня ($17,5 \pm 6,5$ сут). Во всех случаях отмечалась формирование окклюзии на уровне Сильвиева водопровода; осложнение диагностировалось на субклинической стадии и при выявлении изменений на НСГ пациенты переводились в нейрохирургические отделения.

3.2.7. Характеристика нарушений слуха

Нарушения слуха диагностировали у 36 детей (6,3%) достоверно чаще при менингитах не менингококковой этиологии (4,7% при HibM, 10,4% при ПМ, 5,5% при МНЭ vs 1,7% при ММ ($p \geq 0,05$ HibM vs ММ; $p < 0,05$ МНЭ vs ММ; $p < 0,005$ ПМ vs ММ). Средние сроки выявления СНТ составили $6,2 \pm 1,1$, однако в одном случае ММ у ребенка 13 лет СНТ развилась в первые сутки заболевания, у 2-х детей с HibM (2,5 и 3 лет), спустя месяц после перенесенного ГМ. Среди больных с СНТ дети до года составили 25% (n=9), 1-3 лет – 36,1%(n=13); 3-5 лет 22,2% (n=8), старше 5 лет – 16,7% (n=6). Анализ преморбидного фона у больных с СНТ показал, что наиболее значимым фактором риска является переносимое накануне (за 3-10 суток) ОРВИ с отитом. Указания на отит отмечены в 41,7% при СНТ vs 11,5% при ГМ в целом ($p < 0,005$). Помимо выявленной СНТ, у пациентов сравнительно чаще, чем при не осложненном течение ГМ выявлялась очаговая неврологическая симптоматика (38,8% vs 18,7%, $p < 0,05$). Наиболее часто

выявлялась одно и двусторонняя недостаточность n.abducens, атаксия. Проведенной анализ клиники в дебюте ГМ выявил умеренной силы сопряженность между наличием СНТ и судорогами на догоспитальном этапе ($\phi=0,55$, $p<0,005$). Значимых различий в плеоцитозе у больных с СНТ и без нее не выявлено. Средние уровни белка в ЦСЖ у больных с СНТ превышали таковые в группе ГМ, протекающих без ИКО, составляя $2,2\pm 0,46$ г/л, уровни глюкозы, напротив, были несколько ниже - $1,9\pm 0,3$ ммоль/л. В 55,5% (n=20) диагностировали развитие СНТ III-IV степени с 2-х сторон; в 5,5%- нарушение слуха центрального генеза - поражение путей слухового анализатора, связанные с формированием грубого органического дефекта в мозговых структурах после перенесенного ишемического инсульта. В 39% случаев нарушения слуха были менее выраженными - I-II степени (16,7) либо одосторонними (22,2%). В 91,6% случаев (n=33) аудиометрически выявлялась чисто сенсоневральное поражение вероятнее всего вследствие непосредственного поражения клеток кортиева органа; у одного ребенка (2,8%) диагностирован смешанный тип нарушения слуха – СНТ + кондуктивная тугоухость на фоне секреторного отита и хронического аденоидита.

Клиническая диагностика СНТ у ребенка с ГМ бывает крайне сложна. Без объективизации поражения функциональными методами (ОАЭ, АСВП) достоверно поставить диагноз не возможно. Поведенческие нарушения у младенцев чаще всего объясняются тяжестью заболевания, проявлениями ВЧГ либо энцефалопатией смешанного генеза, забывая о вероятности развития глухоты.

В качестве примера приводим случай ГМ ребенка К., 3 лет, который находился в нашей клинике с 05.12 по 25.01.2008 года (и.б.№6727) с диагнозом Гемофильный менингит, тяжелой степени тяжести, затяжное течение. Осложнение: острая 2-х стор. сенсоневральная тугоухость 3-4 степени.

Мальчик поступил переводом из одной из МУЗВГДБ (Ленинградской области) на на 6-й день от начала заболевания в тяжелом состоянии, ВЧГ-ОГМ. Из анамнеза болезни известно, что заболел 30.11. с появления рвоты, слабости, умеренных катаральных проявлений (ринита) на фоне температуры

37,8°C. 01.-02.12.07 находился в РБ пос.Первомайское с диагнозом острый гастрит. Все это время сохранялась вялость, повторная рвота на фоне субфебрильной температуры. Утром 02.12 – психомоторное возбуждение, учитывая сохраняющуюся симптоматику, мальчик был переведен в МУЗ ВГДБ днем 02.12. с этим же диагнозом. После осмотра ЛОРа и невролога заподозрен ГМ, подтвержденный после проведения ЛП. 02.02. (4й д.б.) при пункции получена мутная жидкость с фибриновым сгустком, цитоз не поддающийся подсчету, 100% нейтрофилов, белок-4.98 г/л.

Повторная СПП 04.12 (6 д.б.)- ликвор мутный, слегка ксантохромный, цитоз, (по выписке из Выборга) не поддается подсчету, нейтрофильный. Белок 2,65 г/л. В бак.посевах Нib.

Несмотря на проводимую терапию состояние ребенка оставалось тяжелым и он был переведен в ДНКЦИБ.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й нормальной беременности, ранний анамнез не отягощен, ПМР - по возрасту, редко болел ОРВИ, привит по графику.

При поступлении в ДНКЦИБ состояние тяжелое, сознание на уровне глубокого оглушения на осмотр реагирует кратковременным приоткрыванием глаз, тихим монотонным плачем. Положение в кроватке с поджатыми к животу ногами, вынужденной фиксацией головы (запрокидывание кзади). В неврологическом статусе отмечалась сглаженность правой носогубной складки, мидриаз D>S с вялой реакцией зрачков на свет, мышечный тонус D>S, глубокие рефлекс выше справа. Поверхностные рефлекс отсутствовали. Отмечались резко положительные менингеальные симптомы: РЗМ, Кернига, Брудзинского. НСГ не выявили смещения срединных структур, значимого расширения V3. В клиническом анализе крови: Эр-4.18; Нв-106 г/л. Лей-10,9·10⁹/л, ПЯ-8%, СЯ-62%, Лф-17%, Мо-13%, Тр-278·10⁹/лСОЭ-25 мм/ч; СРБ 62 ед; Протромбин-84%, фибриноген-2,2. Д-димер-1600, ЦЭЦ-8 клеток.

На фоне проводимой терапии (маннитол, цитофлавин, меронем) – быстро купировались явления ВЧГ, уменьшение проявления интоксикационного синдрома, однако длительно сохранялся субфебрилитет (до 20 сут) и смешанного характера плеоцитоз, при отсутствии воспалительных изменений в клиническом анализе крови.

Таблица 3.19 - Характеристика показателей ЦСЖ ребенка К, 3г с диагнозом: гемофильный менингит

Показатель	День болезни					
	8	12	19	30	45	82
Цитоз/3	468	284	538	1072	1168	102
ПН	248	44	156	564	152	10
МН	212	234	380	560	1016	92
МФ	8	4	2	8	0	0
Белок, г/л	0,963	0,963	0,753	1,172	0,7	0,2
Глюкоза моль/л	1,8	2,1	2,6	2,8	3,0	2,6

Бактериологическое обследование	РЛА-, посев -	Грибы- Отр.	Посевы - отр	Грибы- отр.	Серологг.рибы Отр.	отр.
---------------------------------	---------------	-------------	--------------	-------------	--------------------	------

По мере улучшения общего состояния ребенка на 9 д.б. заметили нарушения слуха, что было подтверждено после исследования АСВП (По данным коротколатеральных акустических стволовых вызванных потенциалов имеются признаки значительного снижения проведения слуховой афферентации, связанные с нарушениями на периферическом уровне (слуховой нерв, кортиева орган) с двух сторон, больше справа.) В терапии были добавлены витамины группы «В», ноотропы, сосудистые препараты (Мильгамма, весел-ду эф, Актовегин, Цитофлавин).

В связи с сохраняющимся плеоцитозом проведена КТ головного мозга – очаговых изменений не выявлено, накопление контрастного вещества по ММО – признаки менингита (30 д.б.). В связи с подозрением на микотическую природу затяжного плеоцитоза, помимо антибактериальной терапии (Меронем), проводились курсы антимикотической (Дифлюкан, Амфотерицин В). Бактериологически микотическая природа интратекального воспаления не подтвердилась. Учитывая отчетливое клиническое улучшение, отсутствие воспалительных изменений в анализах крови, нормализацию показателей СРБ (4 ед), показателей коагулограммы (45 д.б. -Протромбин-98%, фибриноген-3,5, Д-димер-770, ЦЭЦ-5,5 клеток), сохраняющийся моноклеарный плеоцитоз был расценен как возможная токсическая реакция на высокие дозы антимикотиков. Ребенок был выписан на 51 день от начала заболевания под амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии, в неврологическом статусе сохранялись проявления СНТ, легкая динамическая атаксия. Тонус без убедительной разницы сторон, умеренная гиперрефлексия без патологических знаков. Менингеальные симптомы отрицательные. Амбулаторно получал пикамилон, глицин, магне- В6, в течение 10 суток получал НПВС (нурофен) в возрастной дозировке. При контрольном обследовании через месяц после выписки (82 день от начала заболевания). При проведении ЛП - - на фоне отсутствия специфической терапии четкая тенденция к нормализации ЦСЖ. В клиническом анализе крови – без воспалительных изменений; Д-димер – 260, ДЭЦ -3,8 клеток. В неврологическом статусе - ЧН (исключая nVIII) в норме, мышечный тонус без убедительной разницы сторон, рефлексы средней живости, патологических нет, сохраняется динамическая атаксия, выраженность которой в динамике существенно уменьшилась, НСТ. В знакомой обстановке мальчик доступен контакту, моторика сохранена и мелкая и крупная. Речь фразовая, но неразборчивая. Отдельные слова произносил четко, показывал предметы на картинке. Учитывая высокий риск утраты речи ребенок был направлен в «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи», где через 5 месяцев мальчику был установлен кохлеарный имплант.

Представленный случай подтверждает сложность выявления слуховых нарушений у детей раннего возраста без дополнительного использования объективных методов диагностики (АСВП, отоакустическая эмиссия), однако заподозрить вероятность развития СНТ было возможно по первым ликворологическим данным – протеинрамии, превышающей 2,6г/л, и длительной гипогликорахии.

3.4. Исходы гнойных менингитов у детей

Проведенный анализ исходов гнойных менингитов у 895 детей показал, что к моменту выписки из стационара, в целом, в 50% случаев отмечалось наличие какого либо психо-неврологического дефицита. (Таблица 3.20) .

Таблица 3.20 - Характеристика ранних исходов при неосложненном и осложненном течении гнойных менингитов у детей за период 2000-2017г.г. (n=895)

Балл по ШИГМ	ГМ		
	суммарно	неосложненное течение, n=543	осложненное течение, n=452
0	43,2	71,6	-
I	41,1	28,4	68,8
II	7,4	-	14,6
III-IV	1,0	-	2,0
V	7,3	-	14,6
Итого:	100	100	100

Анализ исходов в зависимости от течения ГМ показал, что легкие остаточные явления (I балл-ШИГМ) к выписке из стационара отмечались у 28,4% детей с неосложненным течением ГМ, втрое чаще (68,8%) при осложненном течении, грубый психо-неврологический дефицит (II-IV балла по ШИГМ) наблюдался только у детей имевших ИКО. Летальность (Vбаллов по ШИГМ) при осложненном течении ГМ была вдвое выше, чем в целом при ГМ за период 2000-2017гг. (7,3 vs 14,6%, $p<0,05$).

Отдаленные исходы ГМ изучены при диспансерном наблюдении за 142 детьми, перенесшими ГМ в возрасте от 1 мес. до 3-х лет (ММ-65; НибМ-35 ПМ-4; МНЭ-38) (Таблица 2.5). В ходе исследования установлено, что на момент выписки из стационара, из 142 детей, 54,9% (n=78) выписывались с клинико-лабораторным выздоровлением без какого-либо дефицита в психо-неврологическом статусе. В 34,5% случаев (n=49), исход по ШИГМ оценивался в I балл; в большинстве случаев отмечали наличие легкого двигательного дефицита, чаще всего в виде лобно-мозжечковой атаксии, мышечной гипотонии, асимметрии мышечного тонуса, анизорефлексии без значимого влияния на моторную активность ребенка. Неврозоподобные состояния наиболее часто проявлялись диссомнией (нарушение циклов сна-бодрствования у младенцев, частыми ночными просыпаниями), негативными поведенческими реакциями. У 9 пациентов (6,3%) исход по ШИГМ оценивался в II балла: у 7-х выявлялись проявления СНТ 2-4 степени, требующие сурдологической коррекции (в 2-х случаях – проведения кохлеарной имплантации), 2-е детей требовали постоянного приема антиконвульсантов в связи с сформировавшейся симптоматической эпилепсией. Грубые неврологические нарушения, оцениваемые в III балла по ШИГМ к моменту выписки из стационара отмечались у 7 детей (4,9%). Симптоматика была представлена спастико-гиперкинетическим синдромом у 4-х детей, у 3-х – грубым спастическим гемипарезом. У 2-х детей данной группы (28,6%) требовалась комбинированная противосудорожная терапия в связи с повторными эпилептическими приступами.

Анализ данных контрольных обследований, проведенных через 1 год после перенесенного детьми ГМ, показал, что в 4 раза сократилось число пациентов II группы, исход которых к моменту выписки из стационара, оценивался по ШИГМ в I балл. Легкий неврологический дефицит, выявляемый при выписке, полностью регрессировал у 67,6% пациентов данной группы (n=25) и на момент осмотра через год уровень ПМР соответствовал возрастным нормам, какой-либо очаговой симптоматики не выявлялось. Процент здоровых детей составил 71,8% (n=102).

Контрольное обследование выявило 2-х кратное увеличение пациентов во II-й группе через год после перенесенного менингита (19 vs 10 на момент выписки, $p < 0,05$). Такое увеличение было вызвано выявлением детей с отставанием в психоречевом развитии, проявлениями синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, требовавшими медико-педагогического сопровождения (Таблица 3.21)

Таблица 3.21 - Характеристика динамики исходов гнойных менингитов у детей, перенесших заболевание в раннем возрасте, по ПШИГМ, (%)

Баллы ПШИГМ/(группа)	выписка	1 год	Перед школой	p, по t-критерию Стьюдента
	1	2	3	
0/(I)	54,2	71,8	68,3	1:2,3 $p < 0,01$; 2:3 $p > 0,05$
I/(II)	34,5	8,4	20,4	1:2 $p < 0,05$; 2:3 $p < 0,05$; 1:3 $p > 0,05$
II/(III)	6,3	13,4	7	1:2 $p < 0,05$; 2:3 $p < 0,05$; 1:3 $p > 0,05$
III/(IV)	4,9	4,9	2,1	1,2:3 $p > 0,05$
IV/(V)	0	0	2,8	

Количество пациентов, III группы, оставалось прежним. Несмотря на проведение повторных курсов реабилитационной терапии, подбора схем противосудорожной терапии, эффект от лечения был незначительным и перспективы возможности социализации пациентов данной группы расценивались как сомнительные. Между тем, наблюдение за детьми данной группы показало, что, на фоне терапии, несмотря на сохраняющееся нарушения моторики и интеллекта, у 3-х из 7-и детей в последующие годы (к 6-7 летнему возрасту) удалось достичь определенных успехов: вертикализации с способностью ходьбы с опорой, урежение эпилептических приступов (на фоне комбинированной терапии) у 2-х детей с симптоматической эпилепсией; все это сделало возможным их пребывания в специализированных группах и продолжения занятий по программе «особый ребенок». В 4-х случаях, несмотря на попытки реабилитации, не удалось достичь каких либо значимых улучшений ни в моторном ни в психоречевом развитии. По ШИГМ с учетом невозможности какой-либо социализации, оценка составила IV балла (группа V). Клинические проявления к 6 летнему возрасту были схожи: грубое отставание в психическом и

физическом развитии, микроцефалия, грубый спастический тетрапарез, полиморфные эпилептические припадки у 2-х детей, сохраняющиеся, несмотря на проводимую комбинированную терапию.

Контрольное обследование пациентов перед школой выявило повторное увеличение II группы, при уменьшении численности III и IV-й. Повторные курсы реабилитации, педагогическая коррекция способствовали уменьшению выраженности имеющегося психо-неврологического дефицита и позволили приступить к занятиям по программе массовой школы 90,8% детей (всем пациентам I и II групп и 3-м (30%) детям из III группы). 7-ро детей III группы требовали обучения по программе коррекционной школы VII вида. Дети IV и V групп определялись в различные учреждения социальной защиты для пациентов с нарушениями опорно-двигательной системы, сочетающихся с умственной отсталостью.

Проведенное исследование частоты конкретных неврологических нарушений у детей, перенесших ГМ к моменту поступления в школу показало, что речевые расстройства, требующие логопедической коррекции, отмечались у 15% переболевших; тяжелое недоразвитие речи, сенсо-моторная алалия, явившиеся причиной инвалидности, в 2,2% (при 0,1%-1% в популяции детей 6-7 лет; $p \leq 0,05$). СНТ отмечалась в 4,2% (vs 1-3,7% в популяции, $p < 0,01$) (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 - Структура неврологической патологии у детей 6-7 лет, перенесших ГМ в раннем возрасте *(n=135)

Патология	После ГМ	Частота в популяции, литературные данные#	p (по t критерию Стьюдента)
Нарушение речи	15% Тяжелые – 2,2%	5-10% 0,1-1%	$p > 0,05$ $p \leq 0,05$
Неврозы	15,5%	10-22%	$p > 0,05$
СДВГ	3,5%	2-28%	$p > 0,05$
Эпилепсия	2,5%	1,56%	$p > 0,05$
СНТ	4,2%	1-2-3,7%	$p < 0,01$
Диэнцефальные нарушения	2,1%	5-17%	$p > 0,05$

*)исключены пациенты IV, V групп

Проведенный анализ связи исходов ГМ с конкретным ИКО показал, что формирование стойкого психо-неврологического дефицита в исходе возникает во всех случаях развития в остром периоде ГМ инсульта либо энцефалита (Таблица 3.23)

Таблица 3.23 - Характеристика ранних и поздних исходов гнойных менингитов у детей в зависимости от интракраниальных осложнений в остром периоде заболевания (n=142)

Осложнение	баллы по ПШИГМ (%)														
	при выписке из стационара					через 1 год					через 3-6 лет (перед школой)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Без ИКО, n=84	91,6	8,4	-	-	-	96,4	-	3,6	-	-	88,2	11,8	-	-	-
ОГМ, n=39	-	74,4	7,7	17,9	-	51,3*	23,2	15,3	10,2	-	76,6	20,8	-	-	2,6
СДВ, n=26	-	92,3	7,7	-	-	80,8*	19,2	-	-	-	76,9	23,1	-	-	-
Инсульт, n=3	-	-	33,3	66,6*	-	-	-	33,3	66,6	-	-	-	33,3	33,3	33,3
Энцефалит, n=5	-	-	20,0	80,0*	-	-	-	20	80	-	-	-	20	40	40
СНТ, n=7	-	-	100	-	-	14,2	28,5	57,3	-	-	14,2	57,3	28,5	-	-

*)- достоверные отличия с отсутствием ИКО, $p < 0,05$

Через год после перенесенного ГМ доля здоровых пациентов после неосложненного ГМ достоверно больше, чем в случаях с ОГМ и СДВ (соответственно 96,6% vs 51,3%, 80,8%, $p < 0,05$), однако к школе, данные различия исчезают (88,2% vs 76,6%, 76,9%, $p > 0,1$), не получено и статистически значимых отличий в частоте легкого неврологического дефицита, оцениваемого в I балл ПШИГМ.

В целом, катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими ГМ в раннем детстве, показало, что даже у детей, клинически здоровых к моменту выписки из стационара, исключить вероятность последующих нарушений психоречевого развития, в силу объективных обстоятельств, связанных с особенностями раннего возраста, было невозможно.

ГЛАВА 4. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

4.1. Нейровизуализация интракраниальных осложнений гнойных менингитов

В ходе исследования проведен анализ результатов нейросонографического исследования 493 детей с ГМ (ММ-200, ПМ-25, МНЭ-129, НibM-95), данных экспертных методов нейровизуализации – МРТ (n=31) и КТ (n=53).

4.1.1. Нейровизуализация отека головного мозга.

В ходе проведенных исследований признаки ОГМ при НСГ выявлены у 25,9% детей (n=128). Установлено, что НСГ-признаками отека головного мозга (ОГМ) являлись диффузные изменения изображения с нарушением дифференцировки белого и серого вещества, ступенчатостью эхоархитектоники борозд и извилин в 78% случаев (n=100), сужением ликворосодержащих пространств по конвексу полушарий у 70% (n=90) больных (Рисунок 4.1). Нарастание ОГМ (25%/n=32) во всех случаях сопровождалось исчезновением рисунка базальных цистерн, сужением желудочковой системы и субарахноидальных пространств (Рисунок 4.2).

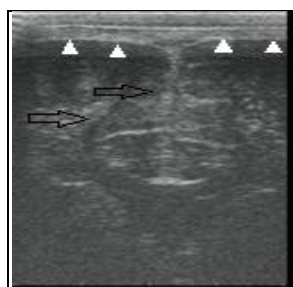


Рисунок 4.1.Отек головного мозга у б-ой С.Д. 8 мес. Д-з: Менингоэнцефалит пневмококковой этиологии. Проекция МПЩ, черные стрелки – нарушение дифференциации серого и белого вещества, белые стрелки-сужение ликворопроводящих пространств.

Развитие дислокационного синдрома у 7 детей (5,4%) сопровождалось деформацией рисунка базальных цистерн и ствола мозга, сужение и исчезновение щели Биша в горизонтальной плоскости (рисунок 4.2.А), исчезновением большой затылочной цистерны с деформацией формы IV желудочка (рисунок 4.2, В). При режиме дуплексного сканирования у детей с ОГМ, осложненным дислокационным синдромом, в 71,4% (n=5), регистрировали паттерн

реверберации с остановкой церебрального кровотока, что в комплексе с патологическими изменениями, выявляемыми методами функциональной диагностики (ВП, ЭЭГ), позволяло предположить смерть мозга (Рисунок 4.2.С).



Рисунок 4.2. Аксиальная дислокация головного мозга у б-го Г.И. 7 мес с МЭ неясной этиологии. А. Горизонтальная плоскость – черные стрелки – деформация рисунка базальных цистерн и ствола мозга, белая стрелка – исчезновение шели Биша; В. Саггитальная плоскость – исчезновение большой затылочной цистерны, деформация формы червя мозжечка С. Паттерн ревербирующего кровотока по средней мозговой артерии при транскраниальном дуплексном сканировании.

Классическими признаками ОГМ по данным экспертных методов нейровизуализации (ЭМНВ) - КТ/МРТ является сужение ликворопроводящих путей: САП, желудочковой системы, базальных цистерн. Подобные изменения выявляли у 27 (45,7%) из 93 пациентов с клинически выраженными общемозговыми нарушениями, которым проводилось КТ или/и МРТ на 1-5 сутки от начала заболевания. Наличие КТ признаков транстенториальной дислокации было выявлено только у одного ребенка с ОГМ (Рисунок 4.3).

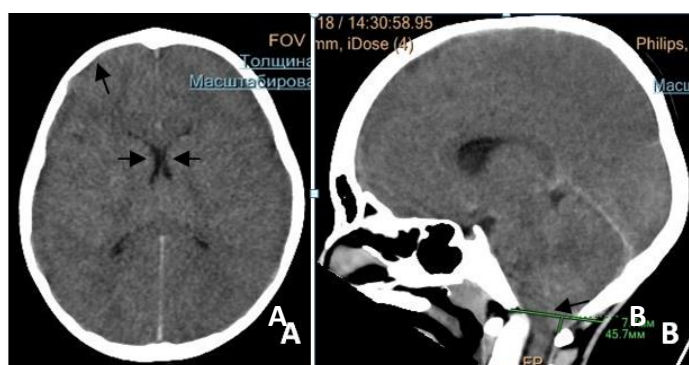


Рисунок 4.3. КТ ребенка С. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Сужение САП, щелевидные желудочки (А), смещение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие (В).

В ходе исследования было установлено, что отсутствие видимых структурных изменений на КТ, сохранность САП, не исключают риска развития ОГМ и

дислокационного синдрома. Изображения, получаемые при проведении ЭМНВ, отражают ситуацию на конкретный момент времени и могут не соответствовать реальному положению дел в следующий за обследованием временной отрезок: КТ картина «запаздывает» по сравнению с бурно развивающимися воспалительными процессами в ММО и патологическими изменениями в интракраниальном пространстве.

При оценке плотности вещества головного мозга у 10 пациентов с отсутствием явных визуальных признаков ОГМ и сохранением САП в первые 1-3 дня от начала ГМ было установлено, что средние показатели плотности в области коры и желудочков мозга были ниже, чем в контрольной группе, сопоставимой по возрастным показателям (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Плотность вещества головного мозга* у детей с гнойными менингитами (НУ)

Отдел исследования	ГМ (n=10)	контроль (n=30)	95%CI	p
Кора головного мозга	29,6±3,1	33,5±0,5	2,6 – 4,9	0,0001
Субкортикальный	31,1±1,5	31,2±0,3	-0,48- 0,78	0,6
Перивентрикулярный	27,1±3,3	29,0±0,5	0,67-3,1	0,003

*) измерения в 6 точках для каждого отдела.

Клинически, в дебюте ГМ, у всех детей отмечались общемозговые нарушения: уровень сознания на момент поступления в стационар у 3-х пациентов оценивался в 12-14б по ШКГ, у остальных 10 и менее баллов (в среднем 9,9±2,4 балла по ШКГ). При проведении КТ 7-ро из 10 пациентов находились на ИВЛ. Пониженная плотность при КТ исследовании свидетельствовала о признаках отека перивентрикулярных зон, при отсутствии различий, по сравнению с контролем, плотности вещества субкортикальных зон.

Проведенный анализ показал, что исследование плотности вещества головного мозга у детей с ГМ, сопровождающимся общемозговыми

проявлениями даже при отсутствии видимых структурных изменений на КТ способствует объективизировать наличие ОГМ.

4.1.2. Нейровизуализация субдурального выпота, эмпиемы, энцефалита при гнойных менингитах у детей

В ходе проводимых исследований, что субдуральный выпот диагностировали в 158 случаях (32%). В 56% случаев (n=88) отмечалось двустороннее формирование СДВ в лобно-теменно-височных областях. Размеры СДВ, полученные при исследовании через большой родничок, колебались от 6 мм до 8 мм ($6,5 \pm 0,25$ мм), в проекции САП во всех случаях СДВ отмечалось появление анэхогенного содержимого с отсутствием кровотока при проведении ЦДК. (Рисунок 4.4)

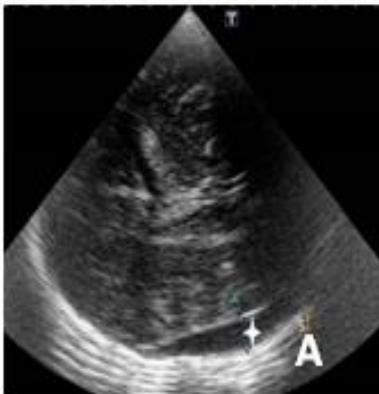


Рисунок 4.4. НСГ-картина субдурального выпота (звездочка) в левой лобно-теменно-височной области у 6-го П.С. 9 мес. Диагноз: гемофильный менингит. Осложнение: субдуральный выпот правой височно-теменной области.

Проведенный анализ показал, что в 68% (n=107) случаев отмечалось постепенное нарастание размеров СДВ. В 28% (n=44) случаев СДВ, расположенных в височно-теменных областях размеры ДКМ были нормальными, выявить скопление удавалось только при чрезвисочном сканировании. В 4 случаях (2,5%) при проведении УЗ-мониторинга было выявлено прогрессирующее нарастание размеров СДВ, с признаками сдавления гомолатерального бокового желудочка и расширением гетеролатерального, признаки нарастания смещения срединных структур в противоположную от выпота сторону, что требовало проведения экстренной коррекции терапии. (рисунок 4.5.).

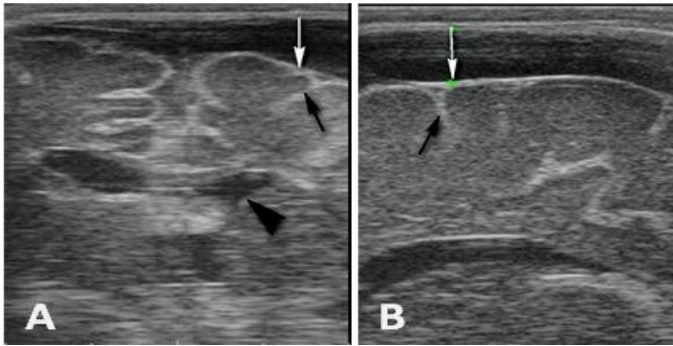


Рисунок 4.5. НСГ-картина левостороннего субдурального выпота у б-ой К.П. 5 мес. Диагноз: Менингоэнцефалит гемофильной этиологии. Осложнение: левосторонний субдуральный выпот.

А. Фронтальная плоскость F₃; В. Сагиттальная плоскость S₁. Белая стрелка - анэхогенное содержимое СДВ; черная стрелка - Т-образная деформация борозды; наконечник - компремированный гомолатеральный боковой желудочек.

Наблюдение за 98 детьми, перенесшими ГМ (средний возраст $7,6 \pm 0,9$ месяцев) показало, что нейросонографические признаки перенесенного СДВ в 17,3% (n=17) более 2-х месяцев ($69,8 \pm 16,6$; от 12 дней до 6 мес) даже при полном клинико-лабораторном выздоровлении от ГМ.

У 3-х детей в динамике НСГ-мониторинга отмечалось изменение плотности содержимого выпота появление гиперэхогенных включений, что расценивалось, как УС-проявления эмпиемы. В 2-х случаях диагноз был подтвержден лабораторно после исследования содержимого субдурального скопления, у одного ребенка – после проведения МРТ головного мозга с контрастным усилением.

КТ проводили у 7 (4,4%) детей с СДВ и признаками смещения срединных структур более 3 мм после осмотра нейрохирурга для определения тактики ведения и решения вопроса о дренировании субдурального пространства. МРТ проводилось 3-м детям (1,8%) с субдуральными скоплениями с подозрением на эмпиему. Подтвердить диагноз удалось только в одном случае при обследовании на 13 день от начала ГМ.

В ходе исследования НСГ-признаки энцефалита выявлены у 5-х детей (1%). Во всех случаях отмечалось наличие очаговых изменений эхоархитектоники с выявлением неоднородных гиперэхогенных очагов с четкими контурами в паренхиме головного мозга, в 2-х случаях (40%) на фоне проводимого лечения в отмечалось формирование на месте очага порэнцефалической кисты (Рисунок 4.6.)

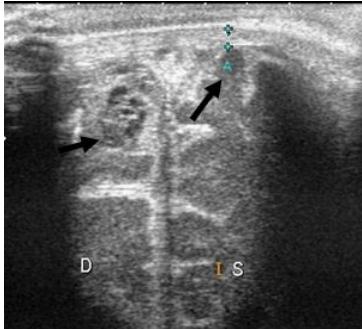


Рисунок.4.6. НСГ ребенок К.С. 4мес.

Диагноз: Пневмококковый менингоэнцефалит. Стрелки указывают на очаги энцефалита в стадии образования порэнцефалических кист.

На КТ и МРТ, очаг энцефалита представлял небольшой округлый очаг пониженной плотности без четких контуров, накапливающий контраст. На фоне проводимой терапии формирование абсцесса в период проведения исследования не было выявлено ни в одном случае.

4.1.3. Нейровизуализация кистозно-слипчивых процессов в менингеальных оболочках

Проведенное исследование показало, что у 11% (n=54) пациентов с ГМ, при проведении НСГ на $12 \pm 2,2$ день болезни выявляются кистозно-слипчивые изменения в мягкой и арахноидальной оболочках головного мозга. У всех детей лоцировались утолщенные неоднородные борозды, САП имел вид «пчелиных сот» с множественными разной формы и размеров полостями округлой и овальной формы с анэхогенным содержимым, размером 2-7мм (рисунок 4.7. А,В.). Схожие изменения наблюдались и на МРТ (Рисунок 4.7. С,Д).

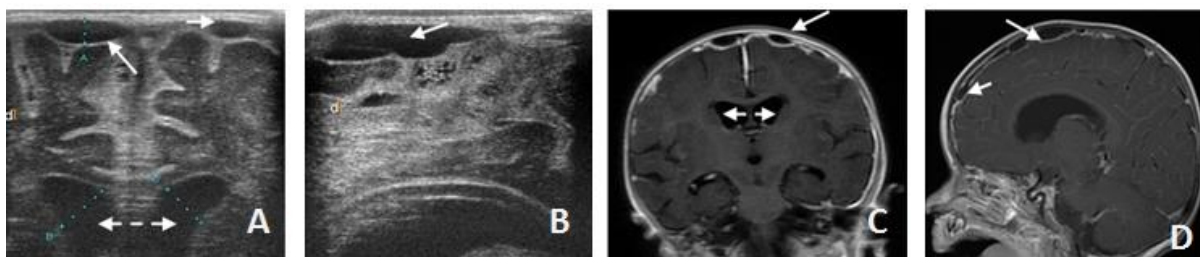


Рисунок 4.7 . Кистозно-слипчивые изменения оболочек головного мозга у ребенка Т.С. 6 мес с д-ом : Менингоэнцефалит гемофильной этиологии. А(F₁), В(S₃). НСГ (22-й д.б.); С, D. МРТ головного мозга (26-й д.б.). Вентрикулодилатация – штриховая линия.

Кистозно-слипчивые изменения в оболочках сохранялись и после санации ЦСЖ. НСГ-мониторинг за реконвалесцентами (n=44) показал, что полное восстановление структуры САП происходит в сроки от 1 до 11 месяцев (95,3±18,4 дней).

Проведенные исследования показали, что у детей с ИКО осложнениями ГМ НСГ мониторинг в периоде ранней реконвалесценции необходим даже при отсутствии клинических признаков нарастания церебральной недостаточности и признаков ВЧГ. Вышесказанное демонстрирует следующее клиническое наблюдение. Ребенок К., 10 мес, находился на лечении в ДНКЦИБ с 04.05.2013 по 30.05.13 с диагнозом: Гемофильный менингит. Осложнение арахноидальная киста лобной области.

Из анамнеза болезни известно, что с 29.04.13 отмечались умеренные катаральные явления, to-37,5°C, 30.04 - to-38,0°C, была активная, аппетит не нарушен, 01.-5 – умеренные катаральные явления (ринит, подкашливание), 02.05 с утра 39,4°C, рвота после еды, бледная, вялая. После осмотра врачом скорой помощи доставлена в ГБ г.Пикалево (Ленинградская область). С поступления заподозрен БГМ, госпитализирована в ОРИТ. Получала: цефтриаксон, дексон, реамбирин, маннит, инф. терапия. На фоне терапии стала более активной, стала есть. Для продолжения терапии на 5 д.б. была переведена в ДНКЦИБ.

Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности на фоне гарденеллеза. 2-е старших детей (2г,9лет – здоровы) Роды: срочные физиологические: оценка по шкале Апгар: 8/9 балл; длина тела при рождении: 56 см; масса тела при рождении: 3700 гр. Период новорожденности без особенностей. «Д» невролога – перинатальное поражение ЦНС, поздний восстановительный период легкий миотонический синдром.

При поступлении в ДНКЦИБ: состояние тяжелое. Сознание на уровне оглушения, плачет. По ШКГ-13б. Большой родничок 3x3 см-выбухает, мягкий. Ригидность затылочных мышц +++; фотореакции живые симметричные. Зрачки D=S. Убедительной очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Кожа бледная, теплая, сухая, без сыпи, видимые слизистые бледно-розовые. Нарушений микроциркуляции нет, симптом "белого пятна"-2сек. ЧД-30/мин, SpO2-98% без дополнительной инсуффляции кислорода. Тоны сердца ритмичные, ЧСС-165/мин, АД-100/60 мм.рт.ст. По ЭКГ-монитору синусовый ритм. Диурез сохранен. Лабораторные данные По КОС компенсированный метаболический ацидоз. Нормогликемия. Электролиты в пределах нормы. Лактат 1,29 ммоль/л. Кл.ан.крови Лей 18,4·10⁹/л, НФ-85%, СОЭ 26 мм/ч, СРБ-54 ед.

С диагностической целью проведена СМП (5-й д.б.) ликвор беловатый цитоз-4653·10⁶/л (НФ-85%), ПЦР – ДНК Нib. Терапия: цефтриаксон (лендацин), цитофлавин, диакарб, аспаркам. На фоне терапии – температура снизилась до 37,5°C, купирована общемозговая симптоматика, уменьшились воспалительные изменения по данным лабораторных исследований: к 12 д.б. цитоз - 42·10⁶/л (НФ-86%), в кл.ан.кр. – лей-12,1·10⁹/л, НФ-64%, СОЭ 22 мм/ч, СРБ-10 ед. В неврологическом статусе отмечалось умеренное диффузное снижение мышечного тонуса, проявления лобно-мозжечковой атаксии.

Между тем, при НСГ мониторинге с момента поступления ребенка в ДНКЦИБ отмечались изменения в САП: локальное расширение в лобной области слева, первоначально расцениваемое, как СДВ, постепенно формировалось в арахноидальную кисту, что потребовало привлечения нейрохирурга для определения тактики ведения ребенка в периоде реконвалесценции от ГМ (Рисунок 4.8)

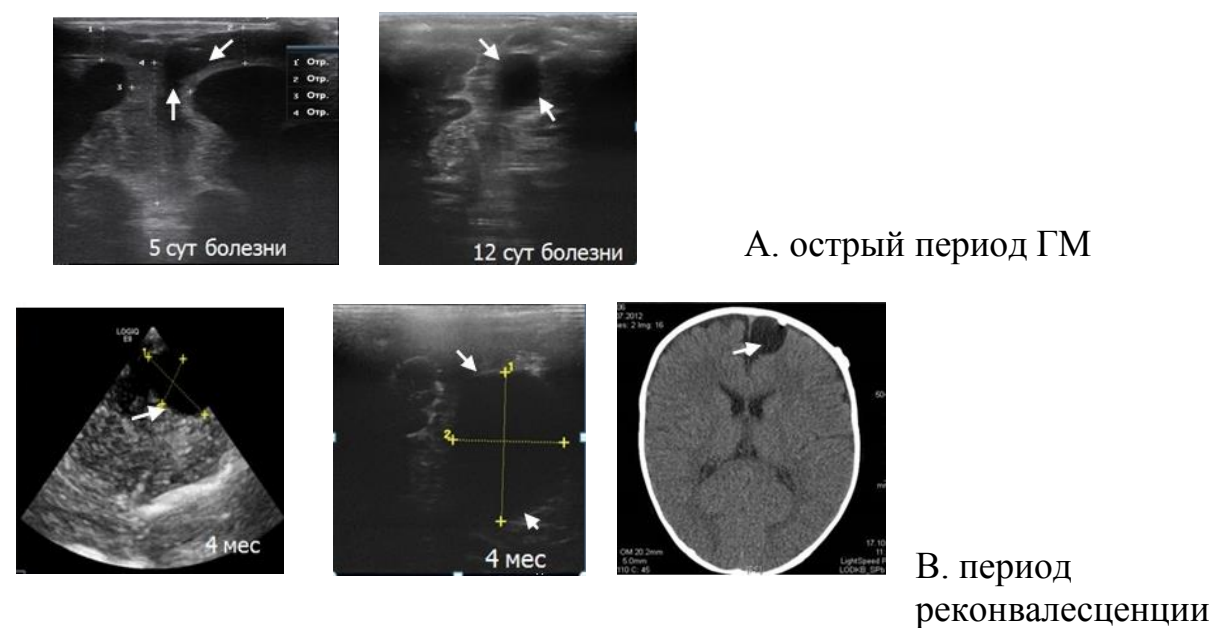


Рисунок 4.8. Динамика нейровизуализационной картины у ребенка К.К., 10 мес. Диагноз: Гемофильный менингит. Формирование арахноидальной кисты А острый период 5,12 д.б. (07.05.13; 14.05.13г) В. Через 4 месяца после болезни (06.09.2013).

Учитывая отсутствие клинических проявлений объемного воздействия кисты, признаков ВЧГ, грубой очаговой симптоматики, была выбрана наблюдательная тактика ведения. Ежемесячно до полуторалетнего возраста (до закрытия большого родничка) проводился НСГ контроль размеров кисты, в последующем проводилось МРТ 1р/год. Размеры кисты оставались стабильными. В клинической картине неврологически не выявлялось отчетливой очаговой симптоматики, речевое развитие соответствовало возрасту. Основная жалоба родителей при контрольном осмотре в 4 года касалась поведенческих нарушений – элементов агрессии, эмоциональной лабильности. ЭЭГ не выявила каких-либо патологических изменений, однако, учитывая локализацию кисты, ребенок находится в группе риска по формированию эпилепсии и требует дальнейшего диспансерного наблюдения невролога.

Отсутствие явной очаговой неврологической симптоматики, быстрая положительная динамика на фоне проводимой терапии, санация ЦСЖ в относительно короткие для данной этиологии ГМ, без данных НСГ не позволили бы заподозрить наличие у ребенка интракраниального осложнения. Приведенный пример демонстрирует значение НСГ-мониторинга не только в выявлении интракраниальных осложнений ГМ, но и в определении тактики диспансерного наблюдения в отдаленном периоде менингита.

4.1.4. Нейровизуализация венрикулита, эпендиматита, окклюзионной гидроцефалии

В ходе исследования эпендиматит диагностирован у 12 (2,4%), венрикулит в 4-х (0,8%), окклюзионная гидроцефалия у 3-х детей (0,6%), . При эпендиматите, у всех детей с первых дней ГМ, выявлялись гиперэхогенность и утолщение (до 2-3мм) эпендимы, выстилающей полость боковых желудочков. (Рисунок 4.9.А. Признаками венрикулита являлось наличие гиперэхогенных спаек и перемычек, гиперэхогенного содержимого боковых желудочков, которые лоцировались на $3 \pm 0,75$ день болезни Рисунок 4.9.В)

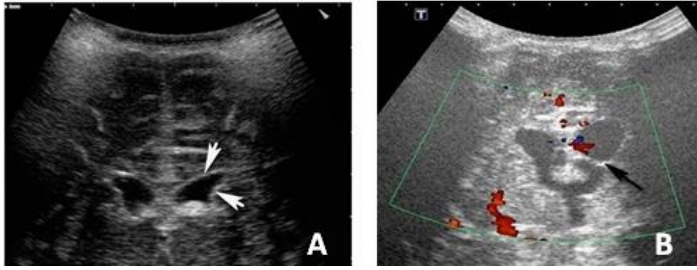


Рисунок 4.9. А. НСГ-картина эпендиматита у б-го Г., 2 мес. Диагноз: Гнойный менингит неуточненной этиологии. Фронтальная плоскость. Белые стрелки - гиперэхогенная и утолщенная эпендима. В. НСГ-картина вентрикулита у ребенка Ч., 4 мес. Диагноз: Пневмококковый менингит. Фронтальная плоскость – черная стрелка – перемычка в полости бокового желудочка.

На фоне терапии, даже при купировании клинических проявлений ГМ, УЗ-признаки эпендиматита сохранялись от 10 дней до 3 недель ($18,6 \pm 0,9$ дней), при вентрикулите гиперэхогенность содержимого желудочков исчезала на 7-10 сутки ($7,6 \pm 2,1$ д.б.), спайки в полости желудочков сохранялись до 15-21 д.б. ($16,5 \pm 3,1$ д.б.)

Учитывая, что развитие эпендиматита и вентрикулита наблюдали только у детей раннего возраста, первичная диагностика и мониторинг за динамикой интракраниальной ситуации осуществлялся методами НСГ. МРТ головного мозга проводилась в единичных случаях при подозрении на формирующуюся окклюзию для решения вопроса о необходимости экстренного нейрохирургического вмешательства.

Окклюзионная гидроцефалия диагностировалась на ($18 \pm 7,4$ сут). У всех детей выявлялась частичная или полная блокада на уровне Сильвиева водопровода с расширением третьего и боковых желудочков, у одного ребенка помимо этого имелась окклюзия на уровне отверстий Люшка и Мажанди с формированием «изолированного» четвертого желудочка (рисунок 4.12) .

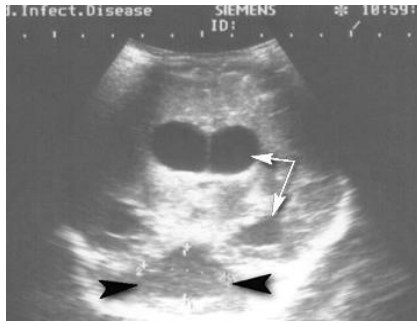


Рисунок 4.10. НСГ - картина окклюзионной гидроцефалии у б-го Г.И. 7 мес с менингоэнцефалитом неясной этиологии. Фронтальная плоскость F3. Белые стрелки - расширенные передние и височные рога боковых желудочков. Наконечники - расширенный «изолированный» четвертый желудочек.

4.1.5. Нейровизуализация интракраниальных сосудистых поражений

В ходе проведенного нейровизуализационного исследования наличие церебральных васкулитов диагностировали у 12 (2,4%), церебральный инсульт у 8 (1,6%) детей, тромбоз поперечного венозного синуса у одного ребенка (0,2%). У 5-х из 8-и детей с инсультом осложнение было заподозрено по данным НСГ при обнаружении локального очага повышенной УЗ-яркости и очагового изменения архитектоники паренхимы мозга (рисунок 4.11.).



Рисунок 4.11. НСГ-картина инфаркта головного мозга у б-го Б. Г. 2 мес. Диагноз: Гнойный менингит неуточненной этиологии. Сагиттальная плоскость. Стрелки - очаг инфаркта в субкортикальных отделах головного мозга.

Диагноз был подтвержден при проведении КТ головного мозга с контрастным усилением (3 ребенка), у 2-х пациентов после проведения МР-ангиографии. У 3-х детей наличие инсульта было диагностировано только после проведения МРТ.

Тромбоз венозного синуса диагностировали по данным КТ у одного пациента, у него же выявлялись КТ признаки транстенториальной дислокации (Рисунок 4.12).

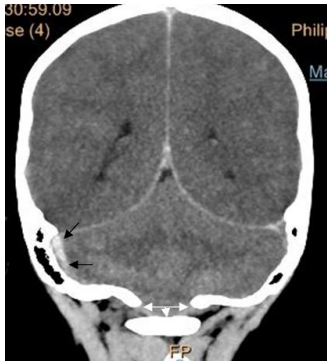


Рисунок 4.12. КТ ребенка С. Диагноз: пневмококковый менингоэнцефалит. Тромбоз поперечного венозного синуса (черные стрелки), транстенториальное вклинение (белые стрелки)

Проведенное исследование показало, что церебральные васкулиты при ГМ возможно диагностировать только при проведении МРТ, причем отсутствие патологических изменений на до контрастных изображениях в режимах PD –T1 и T2 взвешенных изображениях (ВИ), не исключает наличие сосудистых поражений: в 13% случаев (n=4) отсутствия изменений на обзорных МРТ выявлялись МР признаки васкулитов в виде множественных мелких ишемических очагов с нечеткими контурами округлой или овальной формы в субкортикальных и перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга.

В ходе исследования установлено, что помимо выявления ИКО, проведение нейровизуализационных методов необходимо для выявления вторичной природы ГМ, так при проведении КТ исследований детям с ГМ в 11,3% случаев были выявлены патологические изменения в придаточных пазухах носа (с уровнем жидкости), что послужило основанием для перевода пациентов в ЛОР стационар для проведения хирургической санации очага.

Таким образом, проведенные исследования показали значимость методов нейровизуализации для диагностики ИКО ГМ. В качестве скринингового метода диагностики ИКО и средства мониторинга интракраниальной ситуации при ГМ

используется НСГ, позволяющий эффективно выявлять ИКО у 75% пациентов. В 83,4% случаев проводилось только НСГ обследование, экспертные методы нейровизуализации применялись в 16,6% случаев для уточнения природы патологии, выявленной при НСГ, для диагностики ИКО у детей старше 2-х лет с закрытым большим родничком, при необходимости исключения вторичной природы ГМ.

4.1.6. Ультразвуковое исследование зрительного нерва для мониторинга внутричерепного давления, ОГМ у детей с гнойными менингитами.

В ходе исследования у 52 детей с ГМ проведено сравнение показателей УЗИ зрительного нерва с данными НСГ, офтальмоскопии и давлением при СМП (проводимой при отсутствии противопоказаний). Толщина зрительного нерва не зависит от возраста и в норме составляет $5,0 \pm 0,67$ мм (4,1-6,0). Проведенные исследования показали, что при повышении внутричерепного давления без явления ОГМ ($n=30$) наблюдалось утолщение зрительных нервов (ЗН) $5,9 \pm 0,62$ мм (4,7-7,2); при декомпенсации ВЧГ на фоне ОГМ ($n=22$) - нарастание ширины ЗН $6,5 \pm 0,43$ (6,0-7,2), потеря четкости контуров (Рисунок 4.16. А,В,С).



Рисунок 4.16. УЗИ зрительного нерва в норме и при ОГМ.
А-норма, В-ОГМ, С-ОГМ, дислокационный синдром

Таблица 4.2 - Корреляции между различными методиками диагностики ВЧГ*

	Группа	ЦСП	ТЗН	гл_дно	НСГ	арт_кровоток	вен_кровоток
Группа	1,00	-0,21	0,29	-0,06	-0,37	0,20	0,13
ЦСП		1,00	0,01	0,33	0,33	-0,27	-0,28
ТЗН			1,00	0,02	-0,39	-0,01	-0,08
гл_дно				1,00	0,43	0,39	-0,10
НСГ					1,00	-0,04	0,01
арт_кровоток						1,00	0,32
вен_кровоток							1,00

*Значимые корреляции ($p < 0.05$) выделены жирным шрифтом

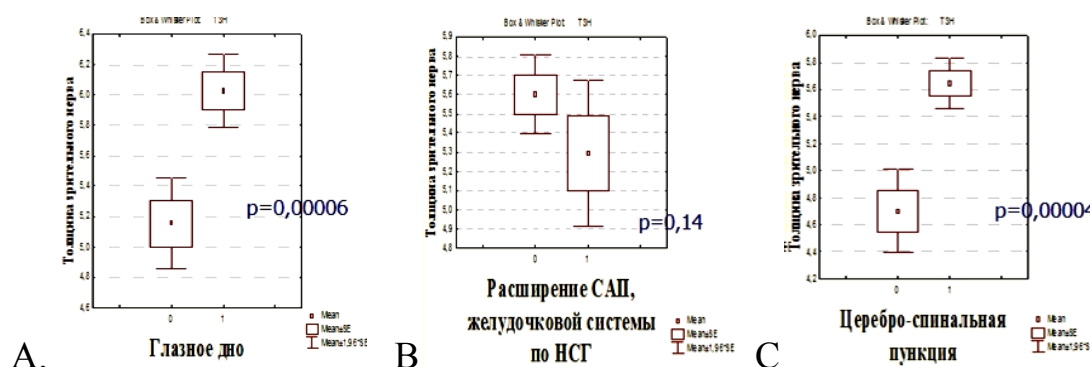


Рисунок 4.17. Корреляция толщины зрительного нерва с различными методами оценки ВЧГ.

Сопоставление результатов исследования УЗЗН с другими методами исследования ВЧГ (Таблица 4.2.) показало совпадение с данными ЦСП и офтальмоскопии (Рисунок 4.17., А,С), что позволило включить метод УЗЗН для оценки динамики ВЧГ/ОГМ в алгоритм диагностики интракраниальных осложнений инфекционных заболеваний.

4.2. Функциональные методы исследования

4.2.1. Методы ультразвуковой диагностики в оценке нарушений церебральной гемодинамики.

В ходе данного исследования проведено сравнение показателей ТКДГ (скоростные показатели кровотока, индекс сопротивления) на момент поступления в ОРИТ в 3-х группах больных: I- ГМ без ОГМ, II - ГМ+ ОГМ, III-

ОРИ/ОКИ с явлениями менингизма. Проведенный анализ показал, что гемодинамические нарушения представлены УЗ-признаками артериального спазма либо венозной дисциркуляции (Таблица 4.3.).

Таблица 4.3 - Характер и частота гемодинамических нарушений при гнойных менингитах у детей по данным транскраниальной доплерографии

Изменения по ТКДС(%, М±m)	Группа			p (по t критерию Стьюдента)
	I (n=32)	II (n=35)	III (n=30)	
Норма	9,4±5,2	5,7±3,9	63,3±8,9	III:I,II p<0,05
Артериальный спазм	31,2±8,3	11,5±5,5	0	I,II :III p>0,05 I:II p≥0,05
Венозная дисциркуляция	59,4±8,8	82,8±6,4	36,4±8,9	II :I p<0,05 I:III p>0,05 II:III p<0,05

Нарушения выявлялись во всех группах, однако, в группе сравнения отсутствовали признаки ангиоспазма при этом, статистически значимых отличий в частоте проявлений венозной дисциркуляции по сравнению с пациентами с ГМ без ОГМ не было. У трети пациентов I группы (31,2±8,3%) отмечались высокие скоростные показатели кровотока в СМА (V_{max}), составляя 149,4±46,03 см/с, косвенно свидетельствуя о наличии артериального спазма. Во II группе усиление артериального кровотока регистрировали несколько реже (11,5±5,5%). Высокие скоростные характеристики сопровождалась повышением индексом сопротивления (RI) до 0,7-0,8.

УЗ-признаки венозной дисциркуляции отмечались у подавляющего большинства детей с ГМ, осложненного ОГМ (82,8±6,4%) vs с ГМ без ОГМ (59,4±8,8%) и группой сравнения (36,4±8,9%). Депонирование крови в венах, нарушение венозного оттока от интракраниальных структур сопровождалось усилением венозного кровотока у четверти больных (24,68 ±4,0 см/с), в 46% в венах Розенталя (19,42±8,6 см/с), в вене Галена в 24% (15,6±6,1 см/с), в прямом синусе в 10% (31,5±12,1 см/с). В 15,2% случаев регистрировали двухфазный вид доплерограммы, RI достигал 0,3-0,5. УЗ-мониторинг показал, что у

подавляющего большинства пациентов группы сравнения, у которых выявлялись признаки венозной дисциркуляции при первом исследовании, в течение первых 3-х суток доплерограмма приобретала нормальный характер. При ГМ, в ситуациях сопровождающихся нарастанием ВЧГ, развитием ОГМ, отмечали повышение венозного давления, снижение церебрального перфузионного давления и артериального кровотока. У 5-х пациентов на фоне прогрессирующего ОГМ, осложненного развитием дислокационного синдрома, на $5,2 \pm 2,1$ сутки от поступления в ОРИТ, по СМА регистрировали паттерн ревербирующего кровотока (Рисунок 4.14), выявляли замедление венозного кровотока по внутренним венам ($4,63 \pm 1,4$ см/с) и отсутствие признаков кровотока по верхнему саггитальному (Рисунок 4.15.) и прямому синусам, задней и передней мозговым артериям.

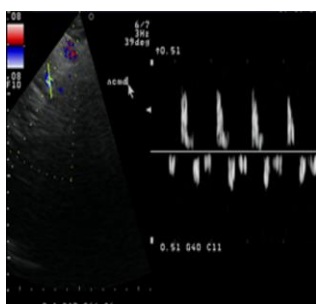


Рисунок. 4.14 Аксиальная дислокация головного мозга у б-го Х. 4 мес с ПМЭ. Паттерн ревербирующего кровотока по средней мозговой артерии при транскраниальном дуплексном сканировании.

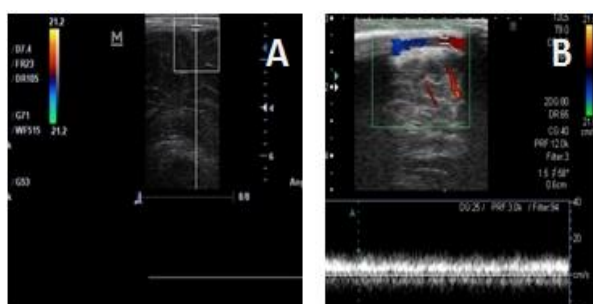


Рисунок 4.15. А. - тромбоз саггитального синуса (Ребенок К., 8 мес, ГМ). Б - норма (В-режим+ ЦДК)

Проведенный анализ показал, что ТКДГ является информативным методом, позволяющим оценивать церебральную гемодинамику у детей с ГМ. В ходе исследования было установлено, что нарушение церебральной гемодинамики при ГМ, у детей, в 71,6% представлено венозной дисциркуляцией (повышением

скорости венозного кровотока, приобретением двухфазного характера доплерограммы, реже усилением артериального кровотока). Дополнительным критерием остановки церебрального кровотока, помимо паттерна ревербирующего кровотока, является прогрессирующее снижение показателей венозного кровотока по интракраниальным венам.

4.2.2. Вызванные потенциалы в диагностике интракраниальных осложнений гнойных менингитов и прогнозирования риска неблагоприятных исходов.

В ходе выполнения исследования проведен анализ показателей АСВП у 26 детей с осложненным 39 с неосложненным течением ГМ. Исследование показало, что отклонения АСВП от нормальных показателей выявлялись у 84% детей с клиническими признаками отека головного мозга. Замедление проведения по стволовым структурам головного мозга, выявленное в условиях нашего исследования, носило симметричный, диффузный характер, с вовлечением центральных отделов слухового анализатора без признаков (у большинства обследованных) поражения периферического отдела, что подтверждалось нормальными значениями амплитуды и латентного периода I-го пика. Регистрация всех пиков АСВП у детей с ОГМ оценивалась как благоприятный прогностический фактор для восстановления сознания (Рисунок 4.21), тогда как отсутствие III-V пиков АСВП, значительное падение амплитуд ССВП свидетельствовало о глубоком церебральном поражении и высоком риске неблагоприятного исхода. При отсутствии выявления пиков (Рисунок 4.22), либо выявлении только I,II (периферическая часть слухового пути) использовались мультимодальные ВП, ЭЭГ, ТКДГ и только суммарные данные обследований позволяли с большой долей вероятности предполагать смерть мозга. (Рисунок 4.21)

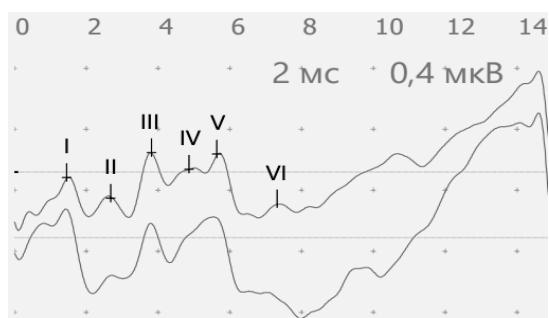
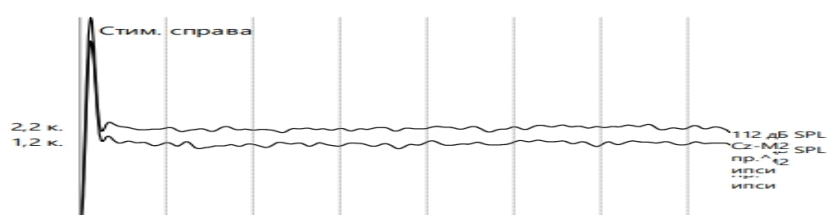
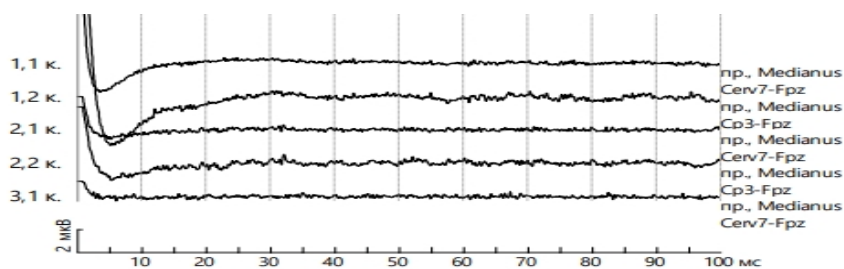


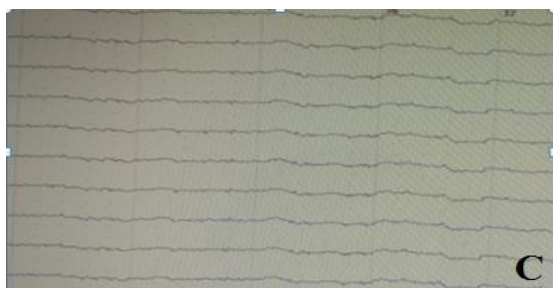
Рисунок 4.21. АСВП у ребенка 8 месяцев с диагнозом острый менингоэнцефалит, кома I ст. Межпиковые интервалы в норме, амплитуды ответов периферического и стволового уровня в норме с двух сторон



А.



В.



С



D

Рисунок 4.22. А. АСВП Б.15 лет. Диагноз: генерализованная менингококковая инфекция. Смешанная форма. Кома III. СПОН. – отсутствие пиков; В.- ССВП – того же пациента – отсутствие каких либо пиков; С-фрагмент ЭЭГ – резкое снижение БЭА, близкое к изолинии, D – отсутствие нормальной БЭА на ЭЭГ, пики на кривой – артефакты от работы реанимационной аппаратуры.

Сопоставление данных АСВП с исходами ГМ показало, что в случаях АСВП, отличных от нормы в остром периоде ГМ, риск развития неврологического дефицита, как в периоде ранней реконвалесценции, так и

спустя 1-6 лет после заболевания был втрое выше, чем при нормальных показателях (RR 3,279±0,377; 95%CI -1,56-6,87; Se 81% Sp 67 (Таблица 4.4.)

Таблица 4.4 - Исходы гнойных менингитов при различных вариантах АСВП в остром периоде заболевания (%)

АСВП (острый период ГМ)	ИСХОД по ПШИГМ*							
	К выписке из стационара				Катамнез 1-6 лет			
	0	I	II	III	0	I	II	III
Норма (n=28)	78,6±7,9	21,4±7,8	0	0	96,4±3,5	7,1±4,9	0	0
Не норма (n=37)	29,7±7,6*	56,8±8,2*	8,1±4,5	5,4±3,7	40,5±8,1*	48,6±8,3*	5,4±3,7	5,4±3,7

*Отличия в группах с нормальными и измененными показателями АСВП по t критерию Стьюдента, p<0,01

В ходе детального исследования изменений конкретных характеристик АСВП было установлено, что у всех пациентов с ГМ, по сравнению с контролем, отмечались достоверные (p<0,05) отличия по показателю продолжительности интервала I-V (4,34-4,37 vs 3,89-3,91 мс) и I-III (2,41-2,44 vs 1,9-1,9 мс) (Рисунок 4.21). Достоверных отличий между группами в продолжительности III-V интервалов получено не было (Таблица 4.7). Сравнение между группами с осложненным (n=26) и неосложненным (n=39) течением ГМ выявило статистически значимые различия в величине интервалов I-V и I-III при осложненном течении заболевания.

Таблица 4.7. Показатели проведения по слуховым путям у пациентов с гнойным менингитом и детей группы сравнения (мс).

Группа	Интервал					
	I-V		I-III		III-V	
	слева	справа	слева	справа	слева	справа
Контроль	3,91±0,16	3,89±0,18	1,9±0,19	1,9±0,11	2,1±0,14	1,8±0,19
ГМ общ.	4,34±0,30*	4,37±0,31*	2,41±0,35*	2,44±0,32*	2,19±0,45	2,21±0,31
ГМ осложн (n=26)	4,44±0,26#	4,46±0,30#	2,29±0,17#	2,56±0,42#	2,15±0,31	2,0±0,23
ГМ неосл. (n=39)	4,26±0,18	4,24±0,24	2,06±0,27	2,34±0,28	2,13±0,18	1,99±0,06

* - различие ГМ общ. vs с группой контроля, по t критерию Стьюдента, p<0,01.

#-различие между ГМ осл vs ГМ неосл. по t критерию Стьюдента, p<0,05

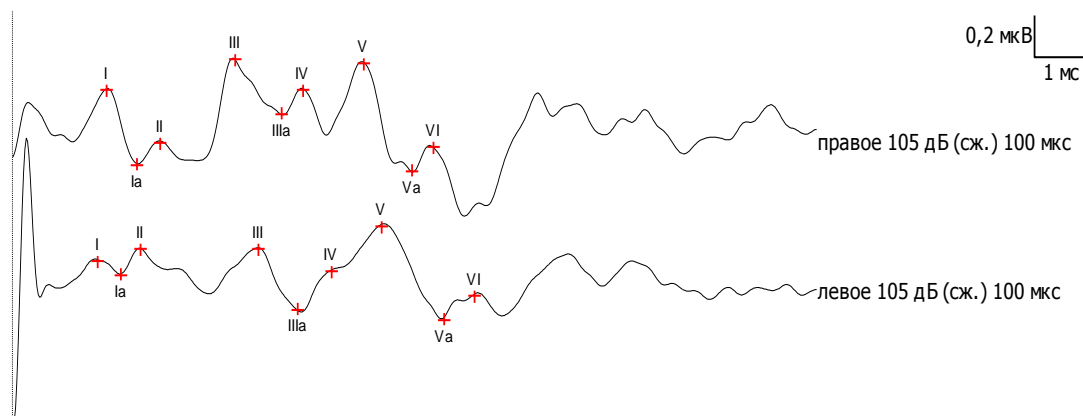


Рисунок 4.23. Признаки замедления проведения по слуховым путям без существенного снижения функциональной активности нейронов стволовых слуховых путей у К.А. 6 лет с ГМ острым гнойным менингитом.

Анализ амплитуд основных пиков АСВП выявил меньшие величины III и V пиков у пациентов с ГМ по сравнению с группой сравнения. (Таблица 4.8.).

Таблица 4.8 - Характеристика показателей амплитуды основных пиков акустических стволовых вызванных потенциалов у пациентов с гнойным менингитом и детей группы сравнения (мкВ).

Группа	Амплитуда пиков		Соотношение амплитуд	
	III	V	I-III	I-V
Контроль	0,35±0,14	0,71±0,23	1,32±0,87	0,66±0,34
Гнойный менингит	0,21±0,11*	0,44±0,21*	2,38±0,65*	0,57±0,42

*) - $p < 0.01$.

Проведенный анализ показал, что у 43,5% пациентов с ГМ не отмечалось отклонений показателей АСВП от нормы. В 43,5% случаев при первом обследовании выявляли снижение амплитуды и/или исчезновение I пика или повышение его латентности более 2 мс. Выявляемые нарушения указывали на вероятность поражение периферического отдела слухового анализатора (слухового нерва либо рецепторного аппарата) и требовали дополнительных исследований для уточнения окончательного диагноза.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования, позволяют рекомендовать использование метода АСВП в остром периоде ГМ не только для диагностики слуховых нарушений, но и для прогнозирования рисков формирования психоневрологического дефицита в исходе заболевания.

4.3. Алгоритмы дифференцированной тактики диагностики неврологических осложнений при бактериальных гнойных менингитах у детей с помощью нейровизуализационных и функциональных методов.

Многолетнее исследование особенностей течения ГМ у детей, результаты, полученные в ходе проведенных исследований, позволили разработать алгоритмы дифференцированной неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений в различные периоды ГМ у детей, включающие различные нейровизуализационные и функциональные методы в зависимости от тяжести состояния пациента и периода заболевания.

Благодаря проведенному исследованию разработан алгоритм нейровизуализационной диагностики ГМ у детей, представленный на рисунке 4.24. С поступления в стационар пациенту с подозрением на ГМ проводится УЗ-скрининг, включающий НСГ, УЗИ зрительного нерва, оценку церебрального кровотока с помощью дуплексного сканирования церебрального кровотока. При выявлении УЗ признаков ГМ либо в случае ликворологического подтверждения диагноза, НСГ проводится каждые 1-3 дня в зависимости от состояния пациента и выявленных интракраниальных осложнений.

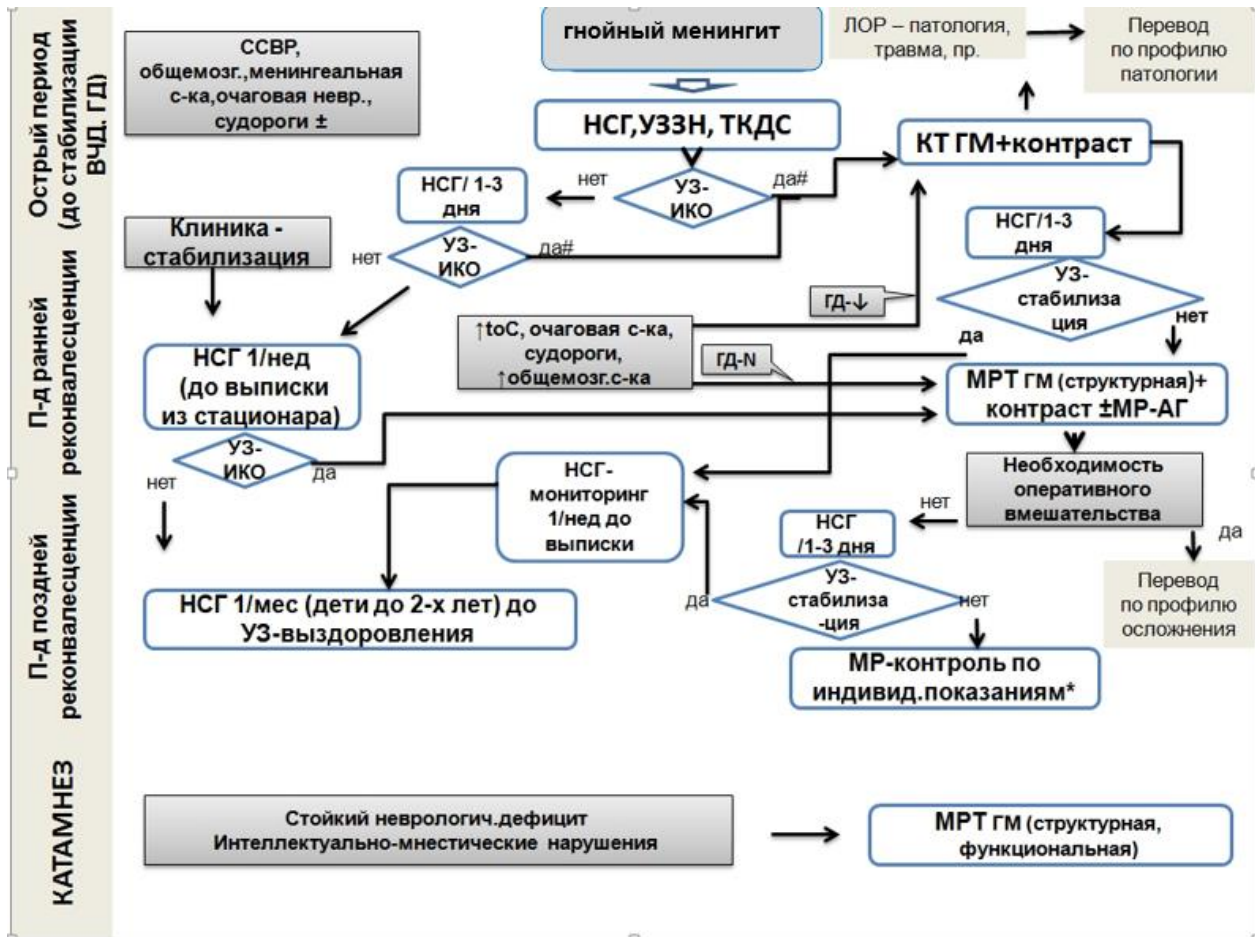


Рисунок 4.24. Алгоритм применения методов нейровизуализации у детей с гнойными менингитами в различные периоды заболевания

Сокращения: ВЧД – внутричерепное давление, ГД – гемодинамика, ГД-N – стабильная гемодинамика, ГД↓ – не стабильная гемодинамика, ИКО – интракраниальные осложнения, УЗ-ИКО – УЗ-признаки интракраниальных осложнений, УЗЗН – УЗИ зрительного нерва, ТКДС – транскраниальная доплерография, ССВР – синдром системной воспалительной реакции, МРТ – магнитно-резонансная томография, МР-АГ – МР-ангиография).

*) режимы МР-исследования определяются индивидуально в зависимости от выявляемой патологии.

#) показания к КТ - прогрессирование ИКО по данным УЗИ-мониторинга, подозрение на вторичную природу БГМ, дети старше 2-х лет с стойкой очаговой неврологической симптоматикой, наличие фонового ИДС, интракраниальной патологии

При неосложненном течении ГМ, исключении интракраниальных осложнений, нормальных размерах ЗН, НСГ проводится еженедельно вплоть до выписки из стационара с последующим обследованием 1раз/месяц до полной нормализации УЗ-картины. При наличии интракраниальных осложнений ГМ, весь комплекс УЗИ проводится ежедневно. В экстренных ситуациях, у детей с критическими состояниями, требующими исключения вторичной природы ГМ,

для немедленного принятия решений, методом выбора является КТ головного мозга с контрастным усилением, учитывая кратковременность исследования и возможность оценки костных структур. В случаях, требующих уточнения структурного повреждения, вовлеченности мелких сосудов, при стабильной гемодинамике целесообразно проведение МРТ, при необходимости – МР-ангиографии. При стабилизации состояния исследования проводятся 1 раз в 3 дня, в случае положительной динамики – 1 раз в неделю до выписки из стационара с последующим диспансерным наблюдением и обследованием до полной стабилизации УЗ-картины (1 раз/мес).

На этапе реконвалесценции и при катамнестическом наблюдении в более отдаленные периоды, при наличии/сохранении психо-неврологического дефицита, для уточнения локализации и объема патологических изменений, исследование может быть дополнено функциональной МРТ, позволяющей косвенно оценивать функциональную сохранность определенных церебральных структур.

При функциональной диагностике неврологических осложнений ГМ у детей в качестве скринингового метода при поступлении в стационар «стартовое» исследование АСВП, позволяющие определить тактику дальнейшего обследования (Рисунок 4.25). При отсутствии патологии при первом исследовании и неосложненном течении ГМ, контрольное обследование проводят в периоде ранней реконвалесценции, как правило, при подготовке к выписке из стационара. При подозрении на СНТ, обследование дополняется проведением отоакустической эмиссии (ОАЭ), а в случаях подтверждения, проведением КТ височных костей (выявление признаков лабиринтита, осификации структур внутреннего уха).

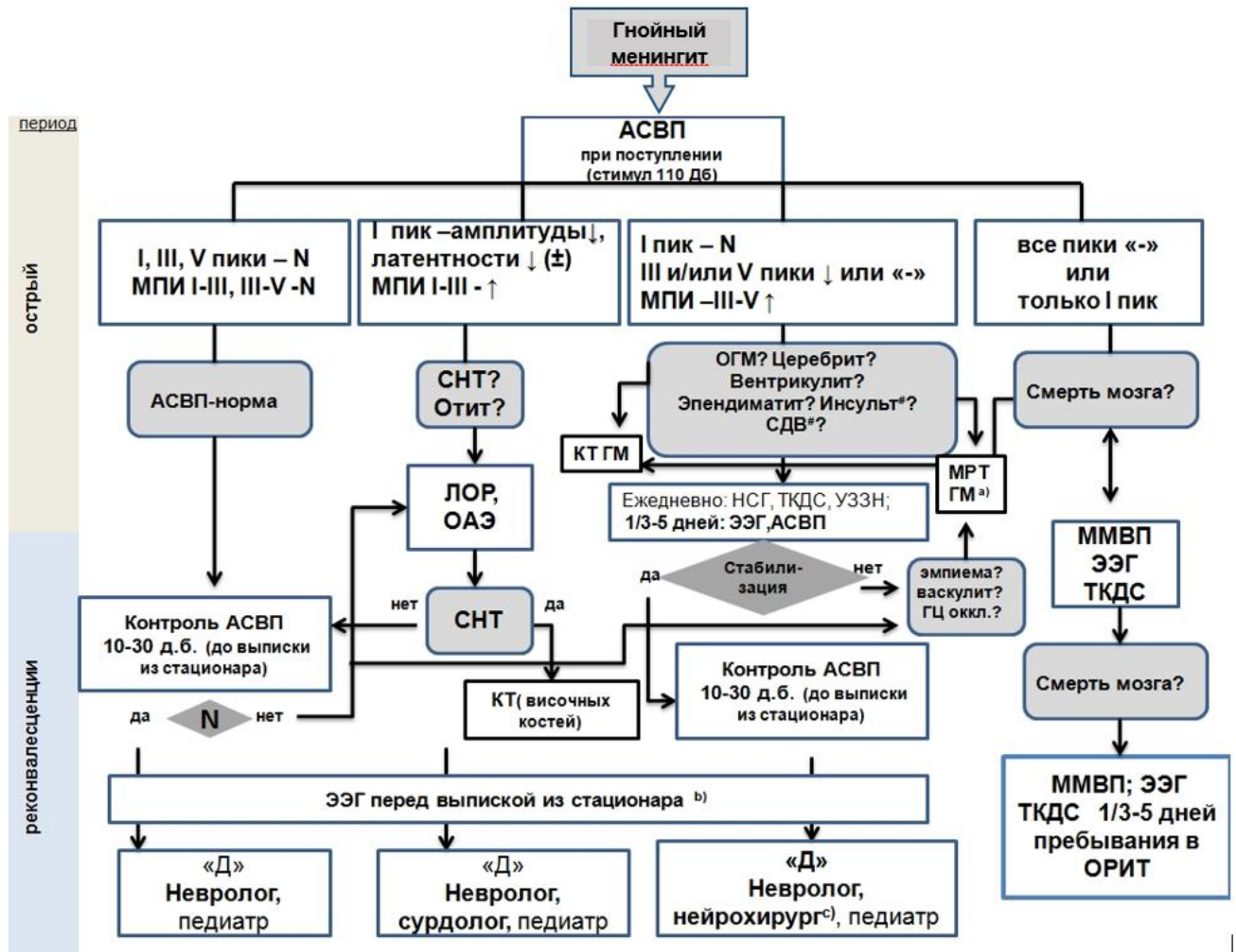


Рисунок 4.25. Алгоритм дифференцированной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей.

Пояснения к рисунку: ^{a)} МРТ – при стабильной гемодинамике, программа в зависимости от выявляемого осложнения; ^{b)} ЭЭГ- при отсутствии судорог в остром периоде обязательно всем перед выпиской, по показаниям – кратность устанавливается индивидуально; ^{c)} при наличии осложнений, требующих нейрохирургической коррекции. Сокращения: АСВП-акустические стволовые вызванные потенциалы, ММВП – мультимодальные вызванные потенциалы, КТ-компьютерная томография, МРТ-магнитнорезонансная томография, СДВ-субдуральный выпот, ОАЭ –отоакустическая эмиссия, МПИ-межпиковый интервал, СНТ-сенсоневральная тугоухость, ГЦоккл.-окклюзионная гидроцефалия, ТКДС- транскраниальная доплероскопия (доплерография), N-норма, «-» - отсутствие признака, ↑↓ - увеличение, снижение.

Изменения, характерные для поражения ствола мозга (ОГМ, вентрикулит, эпендиматит) характеризуются наличием 2-х сторонних изменений АСВП; при инфаркте, энцефалите, СДВ ответы м.б. асимметричными. Наличие изменений АСВП в сочетании с признаками ИКО по данным НЧГ, является основанием к рассмотрению вопроса о необходимости проведения ЭМНВ: КТ либо МРТ. При

подтверждении ИКО, в случаях, не требующих перевода пациента в другой стационар (вторичные ГМ, наличие нейрохирургической патологии), проводится мониторинг АСВП и ЭЭГ каждые 3-5 дней до стабилизации интракраниальной ситуации с последующим контролем в периоде реконвалесценции перед выпиской из стационара. При нарастании симптоматики или возобновлении ее после периода стабилизации необходимо проведение МРТ, режим и программы которой определяются индивидуально для конкретного пациента в зависимости от состояния и предполагаемого осложнения.

Отсутствие регистрации пиков либо регистрация изолированного I пика, требует обязательного исследования мультимодальных вызванных потенциалов, проведения ЭЭГ для подтверждения или исключения смерти мозга. При сохраняющихся патологических изменениях – повторение комплекса обследований каждые 3-5 дней пребывания пациента в ОРИТ.

При осложненном течении ГМ кратность проведения ЭЭГ зависит от наличия судорог и выявляемых патологических изменений в остром периоде заболевания. Всем детям, независимо от наличия осложнений, контрольное обследование проводится перед выпиской из стационара для конкретизации тактики диспансерного наблюдения.

Разработанные алгоритмы позволяют выбрать оптимальную комбинацию нейровизуализационных и функциональных методов для своевременной диагностики неврологических осложнений ГМ с учетом состояния пациента и периода заболевания, позволяя минимизировать риски осложнений, связанных с обследованием (имеется в виду не столько осложнения самого обследования, сколько технические сложности, обусловленные необходимостью транспортировки ребенка к месту его проведения, обеспечения ИВЛ, анестезиологического пособия вне отделения ОРИТ).

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

5.1. Характеристика эндотелиальной дисфункции в зависимости от этиологии, тяжести и исходов гнойных менингитов у детей

Оценка степени деструктивных изменений сосудистого эндотелия методом подсчета десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови, проведена у 50 детей (ММ-24, НибМ-12, ПМ-6, МНЭ-8; средний возраст $2,9 \pm 1,6$ лет; степень тяжести: средняя -8, тяжелая -36, крайней тяжести- 6 детей). При выполнении исследования было установлено, что в первые дни заболевания повышенное количество ДЭЦ определялось при ГМ различной этиологии, но максимально высокие уровни отмечались при ММ ($12,57 \pm 0,47$ кл/100 мкл) по сравнению с менингитами иной этиологии: $9,82 \pm 0,35$ при НибМ, $6,5 \pm 0,5$ при ПМ $4,67 \pm 0,88$ кл/100мкл при МНЭ (ММ vs НибМ, ПМ, МНЭ, $p < 0,01$; НибМ ГМ:ПМ, МНЭ $-p < 0,01$; ПМ:МНЭ $> 0,05$ по t критерию Стьюдента, ГМ); рисунок 5.1

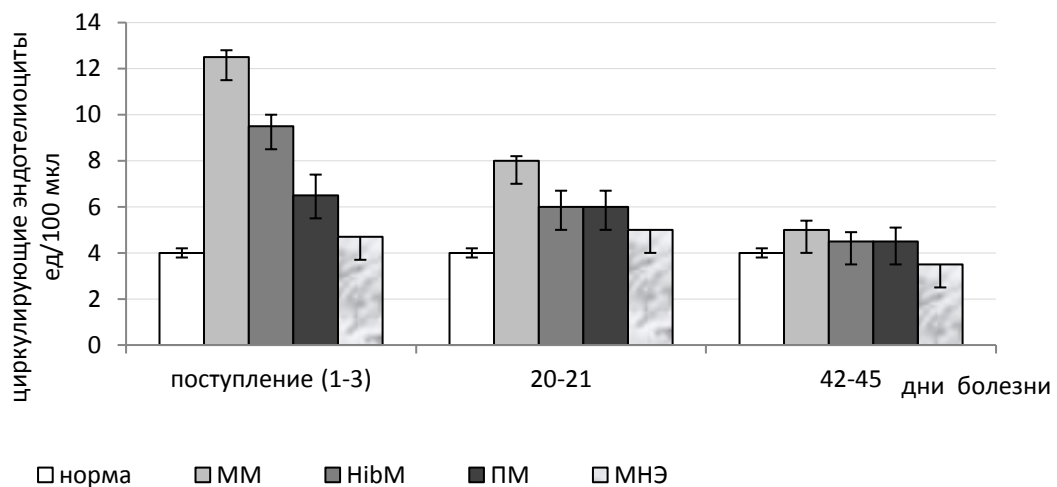


Рис. 5.1 Динамика изменения количества циркулирующих эндотелиоцитов (кл/100мкл) при гнойных менингитах различной этиологии у детей.

При общей тенденции к снижению, к моменту выписки из стационара, у всех детей отмечались повышенные уровни ДЭЦ, сохраняясь выше нормы (2-4 кл/100мкл) при контрольном обследовании на 42-45 день от начала заболевания у реконвалесцентов НибМ, ПМ и ММ; у детей, перенесших МНЭ к этим срокам отмечались нормальные уровни ДЭЦ.(рис.5.1).

В результате проведенного исследования выявлена зависимость между степенью тяжести заболевания и деструктивными изменениями в эндотелии сосудов. При отсутствии достоверной разницы в количестве ДЭЦ в первые дни заболевания, в периоде ранней реконвалесценции у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой степенью тяжести ГМ выявлялось достоверно больше ДЭЦ в крови по сравнению с перенесшими средне-тяжелую форму заболевания, соответственно - $8,0 \pm 0,7$ и $9,3 \pm 0,8$ vs $6,1 \pm 0,57$ кл/100мкл, $p < 0,05$. При контрольном обследовании на 42-45 сутки у реконвалесцентов ГМ тяжелой и крайне-тяжелой степени тяжести показатели ДЭЦ превышали норму в 1,5 и 2 раза, достоверно превышая уровни переболевших ГМ средней степени тяжести, соответственно $8,1 \pm 0,7$, $6,3 \pm 0,6$ vs $4,7 \pm 0,4$ кл/100мкл, $p < 0,05$ (таблица 5-1).

Таблица 5.1 - Характеристика динамики показателей циркулирующих эндотелиоцитов при гнойных менингитах различной степени тяжести

Степень тяжести ГМ	n	Количество циркулирующих эндотелиоцитов, кл/100мкл		
		1-3 д.б.	20-21 д.б.	42-45 д.б.
Средне-тяжелая	8	$7,8 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,57$	$4,7 \pm 0,4$
Тяжелая	36	$9,0 \pm 0,9$	$8,0 \pm 0,7^*$	$6,3 \pm 0,6^{*\#}$
Крайне-тяжелая	6	$9,9 \pm 1,1$	$9,3 \pm 0,8^*$	$8,1 \pm 0,7^*$

* - достоверность $p < 0,05$ (по t критерию Стьюдента) по сравнению с ГМ средней тяжести # - $p \leq 0,05$ тяжелая vs крайней тяжести. д.б. – день болезни.

Выявленные высокие показатели ДЭЦ у пациентов с ГМ, особенно с тяжелыми и крайне-тяжелыми формами свидетельствовали о значительном повреждении эндотелия, однако не позволяли ответить на вопрос о степени поражения конкретно церебральных сосудов.

Определение содержания десквамированных эндотелиоцитов (CD31) в ЦСЖ 41 ребенка с ГМ (ММ -14, НибМ-21, ПМ-6, средний возраст $1,13 \pm 0,15$ лет) ГМ методом иммуноцитохимического фенотипирования позволило объективизировать факт и степень эндотелиальной деструкции церебральных

сосудов. Исследование проведено у 41 ребенка: ММ - n=14, HibM - n=21 и ПМ n=6. В первые 1-3 сутки поступления в стационар (1-4д.б.) и на 7-10 сутки от начала заболевания.

Таблица 5.2 - Характеристика содержания CD31-позитивных клеток на разных сроках от начала гнойного менингита в ЦСЖ у выживших и в клеточном экссудате мягких мозговых оболочек у погибших, %

Этиология	CD 31					U- критерий Манна- Уитни
	выздоровление		U- критерий Манна- Уитни	Exitus letalis		
	1-4д.б.	7-10д.б.		1-4д.б.	7-10д.б.	
ММ	0 (n=7)	0 (n=7)		10,58±5,22* (n=7)	-	Uэмп =0 p<0,01
ПМ	0 (n=3)	0 (n=3)		-	11,77±7,15* (n=4)	Uэмп =0 p<0,01
HibM	1,21±0,7 (n=9)	6,43±4,73 (n=9)	p >0,2	-	-	

*- достоверные различия (U-критерий Манна-Уитни при p≤0,01)

Как показали проведенные исследования, во всех случаях с (n=11) летальным исходом, в клеточном экссудате в ММО обнаруживался значительная доля (ММ-10,58±5,22%, ПМ-11,77±7,15%) десквамированных эндотелиоцитов, что свидетельствовало о выраженном деструктивном процессе в церебральных сосудах (Таблица 5.2). Среди пациентов с гемофильной этиологией ГМ летальных исходов не было, но в большинстве случаев заболевание характеризовалось осложненным течением (из 21 случая – у 12 детей диагностировали ОГМ, у 2-х -СДВ). В целом, в случаях ГМ с осложненным течением, неблагоприятным исходом (2,5 баллов по ШИГМ) при первом исследовании ЦСЖ количество CD31+ превышало 0,5% от всех клеточных элементов, что могло свидетельствовать о значимости сосудистого компонента в патогенезе развившихся осложнений. Содержание CD31+ десквамированных эндотелиоцитов менее <0,5% от клеточного состава ЦСЖ при первом исследовании с четкой тенденцией к снижению при контрольном обследовании на 7-10 сутки наблюдалось у детей с благоприятными исходами и отсутствием

или минимальным неврологическим дефицитом к моменту выписки из стационара (0-1 ШИГМ). Таблица 5.3.

Таблица 5.3- Характеристика динамики CD31+ в ЦСЖ при благоприятном и неблагоприятном исходах гнойных менингитов у детей (в % от общего числа клеточных элементов в ЦСЖ), n=41

Исход*	CD 31+,%	
	1-4 д.б.	7-10.д.б.
Благоприятный (n=20)	0,32±0,14	0,16±0,07
Неблагоприятный (n=21)	1,45±0,32	0,82±0,65
p (t критерий Стьюдента)	<0,01	< 0,01

*) исход по ШИГМ: благоприятный 0-1; неблагоприятный 2-5 баллов

Исследование десквамированных эндотелиоцитов у пациентов с ГМ показало, что высокие их показатели, как в крови, так и в ЦСЖ ассоциированы с осложненным течением заболевания и отражают степень вовлеченности сосудов в патологический процесс. В крови более высокие показатели ДЭЦ выявляются у пациентов с заболеваниями менингококковой этиологией, тогда как в ЦСЖ (прижизненно) у пациентов с менингитами, вызванными *H.influenzae b* типа. Постмортально высокие уровни десквамированных эндотелиоцитов (CD31+) выявляются в экссудате с ММО у всех погибших от ГМ детей, что свидетельствует о грубых деструктивных процессах в церебральных сосудах.

5.2 Гемостазиологические аспекты гнойных менингитов, протекающих с неврологическими осложнениями.

В ходе исследования проведен анализ результатов скринингового коагулологического обследования 30 больных с ГМ который показал, что отклонения от нормальных показателей наблюдались только при ММ. К моменту контрольного обследования у всех пациентов отмечали нормальные показатели протромбина, фибриногена, АЧТВ, ТВ (Таблица 5-4). В отличие от показателей скринингового обследования, повышение D-димера (норма – до 550 мкг/мл) выявляли у всех детей с ГМ на 1-3 сутки от начала заболевания. Максимальные

уровни определялись при ГМ гемофильной ($1941,91 \pm 251,00$ мкг/л) и менингококковой ($1864,29 \pm 184,45$ мкг/л) этиологии, при которых уровни D-димера достоверно превышали таковые при ПМ и МНЭ (HibM, MM vs ПМ, МНЭ $p < 0,05$).

Таблица 5.4 - Характеристика показателей свертывающей системы крови в дебюте (1-3 д.б.) и в периоде ранней реконвалесценции (20-21 д.б.) у детей с бактериальными гнойными менингитами (n=30)

Показатель	MM (n=12)		HibM (n=10)		ПМ (n=5)		МНЭ (n=3)		норма
	1-3 д.б.	20-21 д.б.	1-3 д.б.	20-21 д.б.	1-3 д.б.	20-21 д.б.	1-3 д.б.	20-21 д.б.	
Протромбин, %	82,97 ±4,67	95,38 ±2,40	99,30 ±2,40	100,00 ±1,15	93,00 ±4,00	100,00 ±0,00	94,20 ±2,70	98,12 ±1,43	70-120
Фибриноген, г/л	6,43 ±3,23	3,41 ±0,31	3,52 ±0,53	4,40 ±0,10	2,80 ±0,60	3,50 ±0,00	3,03 ±0,28	3,93 ±0,17	2-4
АЧТВ, сек	29,80 ±1,48	31,55 ±0,77	30,57 ±1,73	33,73 ±1,39	29,5 ±2,50	34,00 ±0,00	29,43 ±1,81	31,52 ±1,27	24-35
ТВ, сек	14,20 ±1,06	16,32 ±0,37	14,80 ±0,42	15,83 ±0,58	14,00 ±1,00	17,00 ±0,00	15,61 ±0,67	15,83 ±0,58	14-21
МНО	1,86 ±0,28	0,95 ±0,16	1,17 ±0,26	0,98 ±0,18	1,21 ±0,15	1,02 ±0,08	1,08 ±0,21	1,0 ±0,18	0,8-1,2
D-димер, мкг/мл	1864,29 ±184,45	765,54 ±156,27	1941,91 ±251,00	780,92 ±136,78*	1560,00 ±245,00	645,78 ±156,21*	750,00 ±150,00	550,45 ±105,76*	<500

* - достоверность $p < 0,05$

Показатели оставались повышенными на момент выписки из стационара (20-21 день), однако при контроле на 42-45 день от начала заболевания у большинства обследованных уровни D-димера были нормальными (Рисунок 5-2)

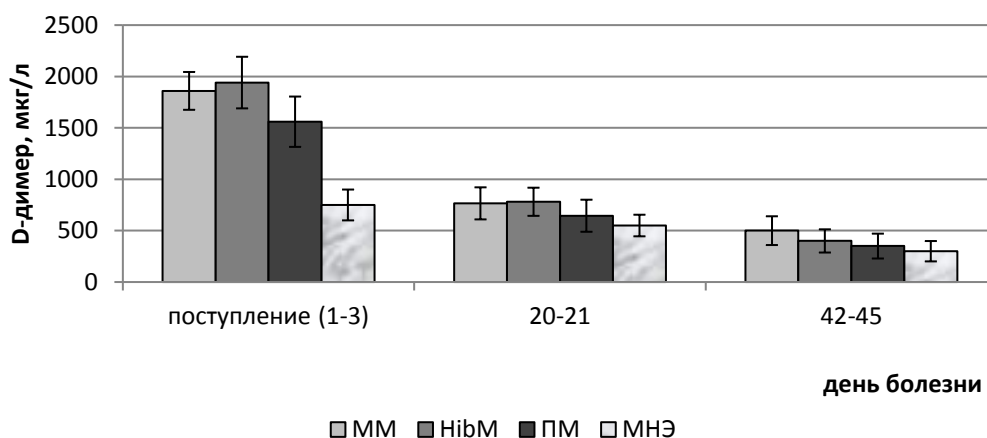


Рисунок 5.2 Динамика уровня D-димера при гнойных менингитах различной этиологии

Таблица 5.5 - Динамика показателей D-димера при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания (n=30)

тяжесть ГМ	n	D-димер, мкг/л		
		Острый период (1-3 день)	20-21 день	42-45 день
Средне-тяжелая	5	1200,00±134,65	500,00±127,32	275,00±120,76
Тяжелая	22	1651,00±364,73*	750,00±354,65	655,34±235,96*
Крайне-тяжелая	3	2100,00±578,94*	1550,00±456,98*	748,93±364,53*

* - достоверность $p < 0,05$ по сравнению со среднетяжелой степенью тяжести ГМ

В ходе проведенной работы установлено, что при осложненном течении ГМ, заболеваниях, протекающих в тяжелой и крайне тяжелой степени, уровни D-димера достоверно превышали показатели, наблюдаемые при средне-тяжелой степени тяжести менингита (соответственно $1650,00 \pm 365,74$ и $2100,00 \pm 578,94$ vs $1200,00 \pm 135,64$ мкг/л, $p < 0,05$). К моменту выписки из стационара показатели D-димера при ГМ среднетяжелой степени тяжести приближались к норме, в то время, как при тяжелой и крайне тяжелой оставались повышенными и на момент выписки и при контрольном обследовании на 42-45 день от начала заболевания (Таблица 5.5).

Благодаря проведенному исследованию установлено, что отсутствие клинических признаков ДВС-синдрома, нормальные показатели скринингового коагулологического обследования не могут исключить наличие тромбообразования у детей с ГМ. Склонность к тромбообразованию была выявлена у всех обследованных детей. Более того, повышенные уровни D-димера в стадии реконвалесценции ($655,34 \pm 235,9$ - $748,93 \pm 364,53$ мкг/л) свидетельствовали о сохраняющейся склонности к гиперкоагуляции, что может быть, отчасти, связано с временем необходимым для восстановления сосудистого эндотелия и согласуется со сроками выявления циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов, перенесших осложненные формы ГМ.

Тест генерации тромбина, косвенно отражающий состояние системы протеина С, проведен у 6 детей с ГМ. В ходе исследования было установлено,

что у всех обследованных детей показатели ТГТ были выше, чем у здоровых взрослых (несмотря на то, что в детском возрасте уровни ТГТ ниже, чем у взрослых). Наиболее значимые отличия отмечались в данных Peak thrombin (361,22 vs 174,5 нМоль, $p < 0,005$) и чувствительности к тромбомодулину (3,4 vs 51,5%, $p < 0,005$). У всех обследованных детей в острой стадии заболевания отмечалось резкое снижение чувствительности к rh-ТМ, как по проценту падения ЕТР, так и по проценту падения Peak thrombin, что свидетельствовало о несостоятельности работы антикоагулянтной системы протеина С, и м.б. объяснено наличием эндотелиальной дисфункции на фоне генерализованной инфекции, протекающей с синдромом сепсиса (Таблица 5-6).

Таблица 5.6 - Характеристика параметров генерации тромбина у детей в остром периоде заболевания по сравнению с нормой у здоровых взрослых лиц.

Показатель ТГТ	Норма (взрослые)	Дети ГМ	Достоверные различия по t - критерию Стьюдента
ЕТР без rh-ТМ, нМоль*мин	1756,0 (1220,6-2159,9)	1733,3 (1717,0-2016,5)	$p > 0,3$
ЕТР с rh-ТМ, нМоль*мин	878,0 (538,8-1381,0)	1669,6* (1252,5-1924,0)	$p < 0,005$
Чувствительность ЕТР к rh-ТМ, %	51,5 (22,9-64,4)	3,4* (1,0-5,0)	$p < 0,005$
Peak thrombin без rh-ТМ, нМоль	293,9 (198,7-376,1)	375,78* (324,9-396,5)	$p < 0,005$
Peak thrombin с rh-ТМ, нМоль	174,5 (113,8-310,0)	361,22* (325,4-416,0)	$p < 0,005$
Чувствительность Peak thrombin к rh-ТМ, %	35,8 (14,8-53,1)	1,48* (0-3,0)	$p < 0,005$

Несмотря на малочисленность группы обследованной с использованием ТГТ, полученные данные позволяют предположить наличие гиперкоагуляции в дебюте заболевания у всех больных с генерализованными бактериальными инфекциями, протекающими с синдромом сепсиса, в т.ч. ГМ, даже в случаях

отсутствия клинических проявлений ДВС-синдрома и лабораторных признаков коагулологических нарушений при скрининговом обследовании.

5.2.1. Генодиагностика варианта течения ДВС-синдрома у детей с гнойными менингитами

В ходе данного исследования, учитывая роль ДВС-синдрома в развитии осложненного течения ГМ, проведен анализ особенностей аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена системы гемостаза и повышенной продукцией некоторых провоспалительных цитокинов.

На основании анализа структуры исследуемых генов ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA) и повышенной продукцией некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1B, TNF-A) у 20 детей с ГМ в сопоставлении с группой контроля (200 здоровых доноров) установлено, что максимальные различия выявлялись в гене IL-6 при анализе полиморфизма -174 G/C. Процент гетерозигот по гену IL-6 в группе детей с ГМ, осложненных ПОН, был в 1,5 раза выше, чем в контроле (75,0% vs 50,0%; OR=3,0; 95% CI: 1,1-8,6; p=0,037); (Таблица 5.7.).

Таблица 5.7 - Характеристика генотипов изученных генов у детей с гнойными менингитами и здоровых доноров

Ген	Полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	P
			ГМ (n=20)	КГ* (n=200)		
F1-A	4266 A/G (Thr312Ala)	312 Thr/Thr	60,0	51,0	1,4 (0,23-8,46) 0,75 (0,11-5,1) 0,80 (0,04-14,9)	
		312 Thr/Ala	30,0	43,5		
		312 Ala/Ala	10,0	5,5		
F1-B	-455 G/A	-455 GG	60,0	55,5	0,24(0,0)	
		-455 GA	35,0	36,5		
		-455 AA	5,0	8,0		
FXIII-A	163 G/T (Val34Leu)	163 GG	45,0	48,5		
		163 GT	45,0	45,5		
		163 TT	10,0	6,0		

Ген	Полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR	P
PAI-1	-675 4G/5G	-675 4G/4G	30,0	34,0		
		-675 4G/5G	50,0	48,0		
		-675 5G/5G	20,0	18,0		
TPA	311 п.н. Ins/Del	Ins/Ins	20,0	26,5		
		Ins/Del	50,0	47,0		
		Del/Del	30,0	26,5		
IL-6	-174 G/C	-174 GG	15,0	32,0	0,4 (0,1-1,3)	0,13
		-174 GC	75,0	50,0	3,0 (1,1-8,6)	0,037
		-174 CC	10,0	18,0	0,5 (0,1-2,3)	0,54
TNFA	-308 G/A	-308 GG	75,0	78,0		
		-308 GA	25,0	21,0		
		-308 AA	0,0	1,0		
IL-1B	-31 T/C	-31 TT	45,0	48,5		
		-31 TC	55,0	40,5		
		-31 CC	0,0	11,0		

*) КГ – контрольная группа – здоровые доноры

Распределение генотипов по полиморфизму -174 G/C гена IL-6 в группе детей с ГИЗ характеризовалось статистически значимым отличием от канонического распределения Харди-Вайнберга ($p=0,024$), что указывает на вовлечение указанного генетического маркера в развитие предрасположенности к данной патологии. Увеличение доли гетерозигот у детей с ГМ по сравнению с нормой, выявлено и для генов IL-1B и TNF- α . В группе ГМ отсутствовали гомозиготы по аллелю IL-1B -31C, в то время как в здоровой популяции частота вариантов данного генотипа составляет 11,0%. Анализ полиморфизма генов плазменных факторов гемостаза выявил увеличение доли гомозиготных носителей варианта F1-A 312Ala в группе ГМ, по сравнению с контролем (10,0% vs 5,5% соответственно, OR=1,9; 95% CI: 0,4-9,3; $p=0,33$) и более частую встречаемость гомозигот по аллелю 163T гена A-субъединицы фактора XIII (10,0% vs 6,0% в КГ, OR=1,7; 95% CI: 0,4-8,4; $p=0,37$), однако для достоверных выводов о различиях между группами требуется более репрезентативная выборка.

Учитывая значение ДВС в развитии ПОН и, следовательно, осложненного течения и неблагоприятных исходов, был проведен сравнительный анализ

распределения генов в 2-х подгруппах больных ГМ: I - осложненных развитием ПОН (n= 11/55,0%; в 5-и случаях заболевание закончилось летальным исходом), II – без ПОН(n= 9/45,0%) с относительно гладким течением (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 - Характеристика структуры генотипов исследуемых генов у детей с гнойными менингитами, в зависимости от наличия полиорганной недостаточности

Ген	Полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	p
			Группа детей с ПОН (n=11)	Группа детей без ПОН (n=9)		
FI-A	4266 A/G (Thr312Ala)	312 Thr/Thr	63,6	55,6	1,4 (0,23-8,46) 0,75 (0,11-5,1) 0,80 (0,04-14,9)	>0,3
		312 Thr/Ala	27,3	33,3		
		312 Ala/Ala	9,1	11,1		
FI-B	-455 G/A	-455 GG	45,4	77,8	0,24 (0,03-1,71) 2,9(0,41-20,90)	0,2
		-455 GA	45,5	22,2		
		-455 AA	9,1	0,0		
FXIII-A	163 G/T (Val34Leu)	163 GG	36,4	55,6	0,46(0,08-2,76) 2,4(0,39-4,9) 0,8(0,04-14,89)	
		163 GT	54,5	33,3		
		163 TT	9,1	11,1		
PAI-1	-675 4G/5G	-675 4G/4G	36,4	22,2	2,0(0,27-14,70) 0,66(0,11-3,92) 0,78(0,09-6,99)	
		-675 4G/5G	45,4	55,6		
		-675 5G/5G	18,2	22,2		
TPA	311 п.н. Ins/Del	Ins/Ins	27,3	11,1	3,0(0,25-35,37) 0,11 (0,01-0,84) 6,7 (0,6-73,1)	0,07 0,16
		Ins/Del	27,3	77,8		
		Del/Del	45,4	11,1		
IL-6	-174 G/C	-174 GG	9,1	22,2	0,35(0,03-4,65) 2,25(0,28-17,8) 0,8(0,04-14,89)	
		-174 GC	81,8	66,7		
		-174 CC	9,1	11,1		

Ген	Полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	p
			Группа детей с ПОН (n=11)	Группа детей без ПОН (n=9)		
TNF- α	-308 G/A	-308 GG	63,6	88,9	0,15(0,01-1,6) 4,6 (0,4-51,2)	0,32
		-308 GA	36,4	11,1		
		-308 AA	0,0	0,0		
IL-1 β	-31 T/C	-31 TT	36,4	55,6	0,4(0,07-2,76) 1,5(0,25-8,82)	
		-31 TC	63,6	44,4		
		-31 CC	0,0	0,0		

Малая численность обеих подгрупп не позволила выявить статистически значимых различий, однако анализ инсерционно-делеционного полиморфизма в гене TPA, выявил различия между подгруппами: у детей с ПОН - доля гетерозигот по гену TPA встречалась значительно (почти в 3 раза) реже, чем в группе без ПОН (27,3% vs 77,8% , OR=0,11; 95% CI: 0,01-0,84; p=0,07). У детей с ПОН в 4 раза чаще, чем без ПОН встречался генотип TPA Del/Del, ассоциированный со сниженной продукцией активатора фибринолиза (45,4% vs 11,1% соответственно, OR=6,7; 95% CI: 0,6-73,1; p=0,16). Трое из пяти гомозиготных носителей аллеля TPA Del/Del с ПОН, погибли в первые 48 часов от начала заболевания. Выявленные особенности генетического профиля указывают на более высокий риск осложненного течения ГМ у детей с генотипом TPA Del/Del по сравнению с гетерозиготами. Среди пациентов с ПОН отмечено большее количество носителей аллеля -455A гена F1-B, по сравнению с группой детей без ПОН (54,6% vs 22,2%, OR=4,2; 95% CI: 0,6-30,1; p=0,2), гомозигот по аллелю 4G гена PAI-1 (36,4% vs 22,2%, OR=2,0; 95% CI: 0,3-14,7; p=0,64), гетерозигот по гену TNF- α (36,4% vs 11,1%, OR=4,6; 95% CI: 0,4-51,2; p=0,32). Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами, при исследовании частоты вариаций отдельных генетических вариантов в генах, связанных с гемостазом, однако, установлено, что сочетание двух и более «неблагоприятных маркеров» достоверно чаще отмечалось у пациентов с ПОН (81,8% против 22,2% соответственно, OR=15,8; 95% CI: 1,8-141,5; p=0,022).

Учитывая выявленные различия, данный показатель может быть значимым в прогнозировании риска развития ПОН у детей с ГМ.

5.3. Характеристика веществ низкой и средней молекулярной массы в крови, белков острой фазы воспаления, про и противовоспалительных цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости, мозгоспецифического белка S100 в цереброспинальной жидкости при гнойных менингитах, протекающих с интракраниальными осложнениями

В ходе проводимого исследования оценки эндогенной интоксикации у 50 детей с ГМ использовали метод спектральной оценки веществ низкой и средней молекулярной массы крови. У всех обследованных детей в остром периоде заболевания обнаружены значительные отклонения показателей от нормы (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 - Характеристика показателей веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы и эритроцитов крови у детей при различной степени тяжести гнойных менингитов.

ВНСММ	норма [#]	ГМ					
		средней тяжести I	тяжелая II	крайней тяжести III	p, по (t-критерию Стьюдента)		
					I:II	I:III	II:III
плазма	7,24±0,47	18,84±2,09 (15,41-19,7)	21,95±2,23 (13,88-26,37)	31,42±3,15 (15,34-61,96)	0,312	0,002*	0,02*
эритроциты	20,14±0,89	28,77±1,45 (18,3-31,35)	24,54±1,48 (20,69-33,17)	27,76±1,93 (17,57-41,56)	0,049*	0,6	0,2
k ВНСММ _{пл} / ВНСММ _{эр}	0,35±0,30	0,65±0,05 (0,41-0,77)	0,93±0,04 (0,64-1,14)	1,16±0,11 (0,61-1,96)	0,02*	0,0001*	0,058

[#]) во всех группах с ГМ статистически значимые отличия от нормы (p<0,01)

^{*}) достоверные различия между группами; в скобках указан диапазон показателей.

Максимальные величины ВНСММ эритроцитов, при минимальных в плазме, отмечены при ГМ средней тяжести, протекавших без осложнений. Противоположная картина наблюдалась при заболеваниях крайней степени тяжести – максимальные показатели ВНСММ плазмы (p<0,002) при отсутствии

статистически значимых различий в эритроцитах по сравнению с средне-тяжелой формой ГМ ($p > 0,2$). «Промежуточное» положение отмечалось при тяжелой форме ГМ.

Величина показателя ВНСММ в плазме коррелировала с тяжестью ГМ, что можно объяснить тем, что у пациентов, по мере прогрессирования ПОН, происходило накопление в крови токсических веществ, при истощении сорбционных возможностей эритроцитов. Учитывая значительные колебания показателей ВНСММ в каждой из групп, рассчитывался коэффициент $\text{ВНСММ}_{\text{пл}} / \text{ВНСММ}_{\text{эр}}$: показатель более $0,65 \pm 0,05$ ассоциировался с риском осложненного течения ГМ.

Анализ показателей белков острой фазы (БОФ) воспаления в ЦСЖ исследованы у 18 детей с неосложненным, 24 с осложненным течением ГМ и 20 детей группы сравнения. В ходе проведенного исследования было установлено, что повышение уровня (БОФ) в ЦСЖ при ГМ отмечалось у всех пациентов, вне зависимости от тяжести менингита и наличия осложнений, как в острый период, так и в периоде ранней реконвалесценции, превышая показатели группы сравнения. При этом, в острый период ГМ, существенных различий между группами с осложненным и не осложненным течением выявлено не было, что, отчасти, можно объяснить разными сроками исследования ЦСЖ: при не осложненном течении ГМ СМП проводилась в первые сутки поступления пациента в стационар, тогда как при наличии осложнений (во всех случаях, связанных с ОГМ), на 2-3 сутки от начала терапии.

Таблица 5.10 - Характеристика концентраций белков острой фазы в ЦСЖ пациентов с осложненным и неосложненным течением гнойных менингитов в динамике заболевания ($M \pm m$)

Показатель мг/дл	Период	Течение ГМ		(n=23) группа сравнения
		(n=18) неосложненное	(n=24) осложненное	
СРБвч	острый	$2,8 \pm 0,63^*$	$2,11 \pm 0,45^*$	$0,06 \pm 0,01$
	ранней реконвалесценции	$0,07 \pm 0,02^\#$	$0,25 \pm 0,08^*$	
Альб	острый	$77,0 \pm 8,26^*$	$81,96 \pm 15,38^*$	$17,4 \pm 1,85$

Показатель мг/дл	Период	Течение ГМ		(n=23) группа сравнения
		(n=18) неосложненное	(n=24) осложненное	
	Ранней реконвалесценции	26,77±4,05	24,27±6,84	
α1АТ	острый	12,8 ±1,82*	10,33±1,84*	1,48±0,15
	ранней реконвалесценции	2,07±0,46 ^{#*}	4,50±0,33	
α2МГ	острый	4,04±0,59*	3,24±0,67*	0,14±0,05
	ранней реконвалесценции	0,34±0,11 [#]	0,59±0,06	
ГПГ	острый	2,29±0,41*	2,36±0,54*	0,3±0,03
	ранней реконвалесценции	0,5±0,13	0,42±0,11	
ТФР	острый	4,39±0,33*	4,86±0,91*	1,94±0,15
	ранней реконвалесценции	2,78±0,43	2,15±0,28	

*) статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения,

#) статистически значимые различия между группами осложненного и неосложненного течения ГМ, $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Различия в концентрации БОФ между группами отмечено в периоде ранней реконвалесценции: при проведении контрольного исследования ЦСЖ: при общей тенденции к снижению показателей, у пациентов с осложненным течением ГМ отмечались более высокие уровни СРБ_{вч}, альфа1АТ и альфа2МГ по сравнению со случаями гладкого течения заболевания. Выявленные различия в уровнях БОФ могут быть объяснимы как отсутствием восстановления ГЭБ, так и сохраняющимся воспалением в интратекальном пространстве. Подтверждением данному факту является сохранение плеоцитоза у 62,5% пациентов (15 из 24-х) с осложненным течением ГМ на 7-10 сутки от начала терапии; в среднем в группе плеоцитоз составил $78,6 \pm 15,7 \cdot 10^6/\text{л}$ vs $26,2 \pm 7,3 \cdot 10^6/\text{л}$ у пациентов с неосложненным течением ($p < 0,03$, по t критерию Стьюдента). Во всех случаях, в ЦСЖ в периоде ранней реконвалесценции отмечалось преобладание мононуклеаров, уровни белка были схожими в обеих группах, соответственно $0,46 \pm 0,05$ vs $0,38 \pm 0,08$ ($p = 0,4$, по t критерию Стьюдента), результаты контрольного бактериологического исследования - негативные. Клинически осложненное

течение ГМ в периоде ранней реконвалесценции проявлялось наличием субфебрилитета (50%), диссомнии (66,7%), лобно-мозжечковой атаксии (70,8%), гиперкинетического синдрома (в структуре энцефалопатии смешанного генеза;33,3%), гемипареза (16,7%). При НСГ в 33,3% случаев сохранялись признаки СДВ (диагностированные с 2-4 дня от момента поступления в клинику), в 16,7% случаев выявлялись кистозно-слипчивые изменения в ММО.

Исследование БОФ в ЦСЖ не позволяет ответить на вопрос о вовлеченности в патологический процесс нервной ткани. Наличие белка S100, не встречающегося в ЦСЖ в норме, связано с непосредственным повреждением нервной ткани.

Для уточнения глубины церебрального повреждения в пробах ЦСЖ 41 ребенка с ГМ разной степени тяжести в динамике заболевания, исследовали S100 позитивные клетки, учитывая тот факт, что наличие белка S100 свидетельствует о нейрональном поражении различного генеза в церебральных структурах и не встречается в ЦСЖ в норме.

При сопоставлении полученных данных с особенностями клинического течения ГМ и исходами выявлено, что у всех детей с благоприятными исходами S100+ клетки отсутствовали, как в первые дни болезни, так и в периоде ранней реконвалесценции, тогда как у большинства детей (71,4%) с осложненным течением и неблагоприятными исходами заболевания, в острый период болезни S100+ клетки составили, в среднем, $0,021 \pm 0,009\%$ от общего числа клеточных элементов в пробах ЦСЖ (Таблица 5.11, Рисунок).

Таблица 5.11 - Характеристика показателей S100-позитивных клеток в ЦСЖ детей с различными исходами* гнойных менингитов (n=41)

Срок исследования	S100+, %		p (t критерий Стьюдента)
	благоприятный исход (n=27)	неблагоприятный исход (n=14)	
1-3сут	0	$0,021 \pm 0,009$	< 0,041
7-10сут	0	0	-

*) исход по ПШИБГМ: благоприятный 0-1; неблагоприятный 2-3 баллов

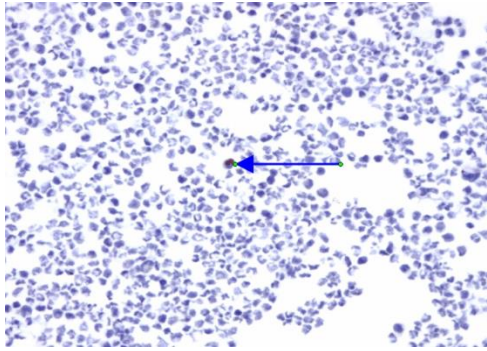


Рисунок 5.3. S100-позитивная клетка (коричневое окрашивание) в ЦСЖ ребенка с гемофильным менингитом, (4-й д.б.). Иммуноцитохимический метод, ДАВ. Увеличение x400.

Учитывая тот факт, что S100+ клетки выявлялись у большинства (85,7%/n=12) пациентов с неблагоприятным исходом ГМ, их обнаружение в остром периоде заболевания можно рассматривать как маркер осложненного течения, связанного с непосредственным нейрональным поражением. Следует отметить, что в исследуемой выборке пациентов, выявление S100+ не коррелировало ни с уровнем плеоцитоза, ни со значениями протеинорахии, что может объясняться тем, что нейрональное поражение происходило не только вследствие гнойно-воспалительных изменений в ткани мозга, но и было обусловлено нейротоксическими процессами при ситуациях, осложнявшихся острой сердечно-сосудистой недостаточностью (при септическом шоке, ОГМ с дислокационным синдромом), сопровождавшихся выраженной церебральной ишемией.

5.3.5. Характеристика про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ и крови пациентов с гнойными менингитами

В ходе выполнения данной работы проведено определение концентрации расширенного спектра иммунорегуляторных цитокинов (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF) в сыворотке и ЦСЖ 12 детей с ГМ (MM-10, HibM- 2; средний возраст $2,4 \pm 1,6$ лет) 14 пациентов группы контроля (дети без нейроинфекционной патологии, средний возраст $2,7 \pm 1,2$ лет). Результаты проведенного исследования показали, что концентрации всех иммунорегуляторов

цитокинов в острую фазу заболевания в сыворотке крови и ликворе значительно отличались от показателей контрольной группы (таблица 5.11). В динамике заболевания в сыворотке крови отмечено достоверное снижение концентрации ИЛ-6 (6402,28 vs 19,92, $p < 0,005$), ИЛ-12, G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) (13156,2 vs 146,7, $p < 0,005$) и увеличение концентрации ИЛ-13 (противовоспалительный цитокин) и VEGF (346,57 vs 534,64). В ЦСЖ в период реконвалесценции выявлено достоверное снижение большинства цитокинов, однако уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 оставался повышенным по сравнению с показателями в контрольной группе.

Сравнение показателей концентрации цитокинов в сыворотке и ликворе, полученных в острый период заболевания, выявило достоверное более высокое содержание в ликворе следующих цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IP-10 (хемоаттрактант Т-клеток, моноцитов/макрофагов, натуральных киллеров и др.), MIP-1 α (хемоаттрактант полиморфноядерных лейкоцитов) и достоверно более низкое содержание ИЛ-12, RANTES (хемоаттрактант для Т-лимфоцитов, базофилов и эозинофилов) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). В период реконвалесценции ликвор характеризовался достоверно более высоким по сравнению с сывороткой крови концентрацией ИЛ-6, ИЛ-8, IP-10 и MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов) и достоверно более низким содержанием всех остальных цитокинов (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 - Характеристика концентрации (пкг/мл) цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ в разные периоды гнойного менингита у детей

Цитокин	Контроль		Острая фаза		Фаза реконвалесценции	
	Сыворотка	ЦСЖ	Сыворотка	ЦСЖ	Сыворотка	ЦСЖ
IL-1 α	112,9 \pm 10,7	48,8 \pm 9,9	1143,97 \pm 829,04	1711 \pm 874,4	170,24 \pm 27,3	78,94 \pm 18,09 * **
ИЛ-1 β	0,0 \pm 0,0	2,2 \pm 1,3	5,18 \pm 5,18	37,0 \pm 16,3 *	0,0 \pm 0,0	0,31 \pm 0,31 **
IL-6	15,4 \pm 1,4	35,3 \pm 8,0	6402,28 \pm 5443,62	25785 \pm 10075 *	19,92 \pm 2,42 **	114,46 \pm 43,11* **
IL-8	105,8 \pm 7,4	53,3 \pm 15,6	573,41 \pm 511,35	3287 \pm 1246 *	40,74 \pm 6,05	88,52 \pm 23,42

Цитокин	Контроль		Острая фаза		Фаза реконвалесценции	
	Сыворотка	ЦСЖ	Сыворотка	ЦСЖ	Сыворотка	ЦСЖ
						**
IL-10	22,1±2,8	7,4±0,6	299,32±249,14	554,5±337,1	41,86±5,5	26,32±6,94 **
IL-12p70	67,9±10,0	7,2±0,3	103,65±12,61	41,9±9,38 *	166,9±21,9 **	7,23±0,84* **
IL-13	8,4±1,3	5,9±0,6	12,63±1,85	17,64±3,34	20,46±3,45 **	5,34±0,84 * **
IL-17	15,2±15,2	89,1±16,5	246,58±98	578,7±168,7	121,5±83,1	59,6±26,4 **
GM-CSF	49,7±11,5	40,0±2,4	98,1±33,5	259,5±30,1 *	63,0±18,5	30,0±3,1 **
G-CSF	135,4±20,9	443,2±264,2	13156,2±9497,25	6253±4099	146,7±22,4 **	143,43±57,81 **
IFN-g	26,3±14,3	134,2±13,2	403,2±198,87	638,5±177,4	210,89±86,86	113,4±16,7
IP-10	416,2±128,5	13293±3794	1693,27±652,19	65245±13076 *	3582,85±2001,12	18739,20±4389,7* **
MIP-1 α	6,9±0,8	3,1±0,1	6,21±1,6	34,8±14,5 *	6,5±1,2	8,9±2,6
MCP-1	65,2±11,1	323,5±70,6	273,51±204,07	481,9±269	55,09±5,87	443,55±139,53*
PDGF-bb	1673±540	9,8±0,5	1101,1±339,2	53,43±11,9	3365,53±986,9	14,46±5,26* **
TNF-a	31,2±2,8	22±4	169,5±85,76	223,9±81,12	46,1±7,95	21,8±3,9 * **
RANTES	3825±0	16,0±1,4	OOR>	78,0±17,1 *	OOR>	112,9±78,4 * **
VEGF	244,0±40,3	14,3±1,0	346,57±68,42	203,5±80,77 *	534,64±60,23 **	19,6±2,2 * **

* - достоверные отличия концентрации цитокинов в ЦСЖ в сравнении с сывороткой крови (P<0,05) **- достоверные отличия концентрации цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ от острого периода(P<0,05) ,OOR>

Анализ связи концентраций цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ в острую фазу ГМ выявил наличие положительных корреляционных взаимосвязей лишь для некоторых цитокинов (таблица 5.13), что, очевидно, свидетельствует о независимом характере системной и интратекальной иммунорегуляции. В период реконвалесценции для части цитокинов эта связь имела обратный характер (таблица 5.13). Единственным цитокином, сохраняющим очень высокую прямую корреляционную связь в обе фазы заболевания, оказался ИЛ-9 (основной лимфопоэтический фактор, стимулятор клеточного деления).

Таблица 5.13 - Характеристика коэффициента корреляции (r) между концентрацией цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в разные периоды гнойного менингита (n=12)

Цитокин	Острая фаза		фаза реконв.	
	r	p	r	P
IL-2	<u>0,41</u>		<u>-0,41</u>	
IL-4	0,28		-0,19	
IL-5	0,13		<u>-0,65</u>	<0,05
IL-6	-0,18		<u>-0,66</u>	<0,05
IL-7	<u>0,64</u>	<0,05	<u>-0,45</u>	
IL-8	0,16		<u>0,34</u>	
IL-9	<u>0,76</u>	<0,05	<u>0,72</u>	<0,05
IL-12(p70)	0,012		<u>-0,52</u>	
IL-13	<u>0,33</u>		<u>-0,35</u>	
IL-15	<u>0,85</u>	<0,05	-0,03	
IL-17	<u>0,46</u>		0,23	
Eotaxin	0,16		<u>-0,31</u>	
FGF basic	<u>0,47</u>		<u>-0,42</u>	
G-CSF	0,22		0,29	
GM-CSF	<u>0,65</u>	<0,05	0,11	
IFN-g	<u>0,37</u>		<u>-0,36</u>	
IP-10	0,05		<u>0,56</u>	
MCP-1(MCAF)	<u>0,98</u>	<0,05	0,18	
MIP-1a	<u>0,51</u>		<u>0,4</u>	
PDGF-bb	<u>-0,39</u>		0,24	
MIP-1b	0,09		<u>0,78</u>	<0,05
TNF-a	0,25		-0,23	
VEGF	0,19		0,02	

Анализ цитокинового профиля в группах пациентов с различным исходом заболевания не выявил достоверных отличий в разные периоды заболевания. Возможно, это связано с более поздними сроками проведения люмбальной пункции у детей, находящихся в крайне тяжелом состоянии с опасностью дислокации мозга и вклинения. Учитывая чрезвычайно быструю смену цитокинового профиля на разных стадиях болезни, вероятно в период проведения люмбальной пункции у пациентов с угрозой дислокации головного мозга (3-4 день заболевания) уже произошла смена цитокинового профиля по сравнению с более ранними сроками (1-2 день от начала болезни).

Полученные в ходе исследования данные показывают, что важное значение имеет не только оценка уровня цитокинов, обладающих, преимущественно про-

или противовоспалительной активностью, но и цитокинов, регулирующих рост и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, эндотелия сосудов.

В ходе проведенных исследований установлено, что обязательным звеном в патогенезе неврологических осложнений ГМ, является сосудистый фактор, связанный, как с поражением эндотелия, так и с наличием коагуляционных нарушений у всех пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами. Наличие длительной дисфункции ГЭБ, затяжного воспаления в интратекальном пространстве у пациентов с осложненным течением ГМ подтверждается выявлением более высоких уровней БОФ; выявление S100+ клеток в ЦСЖ, свидетельствующее о непосредственно нейрональном поражении отмечено только у пациентов с осложненным течением. Установлена связь наследственной предрасположенности с тяжелым ДВС-синдромом и СПОНом, обуславливающих осложненное течение ГМ.

ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

На основании анализа анамнестических и клинико-лабораторных особенностей ГМ у детей, данных функционального обследования определены факторы риска и прогностические критерии осложненного течения и неблагоприятных (летальных, формирование грубого психо-неврологического дефицита) исходов.

6.1. Клинические аспекты прогнозирования характера течения и исходов гнойных менингитов

В ходе проведенного исследования было установлено, что прогностически неблагоприятным фактором для осложненного течения ГМ является поздняя (2 и более суток от момента заболевания) госпитализация детей ($\phi=0,253$). Наибольший риск осложненного течения был выявлен для ПМ ($\phi=0,441$), при ММ большинство детей (81% с осложненным, и 74% с неосложненным течением, $p>0,05$), поступало в первые сутки от начала заболевания, что объясняется особенностями патогенеза: более стремительным, чем при ГМ другой этиологии нарастанием симптоматики и наличием геморрагической сыпи, являющейся, в 75,9% случаев, одним из опорных клинических признаков ГФМИ (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 - Характеристика зависимости осложненного течения гнойного менингита сроков госпитализации (позднее 2-х суток от начала заболевания)

Этиология менингита	ϕ	p	сила связи
ММ	0,09	0,9	не существенная
Hib-М	0,158	0,03	слабая
ПМ	0,441	<0,001	средняя
МНЭ	0,326	<0,001	средняя
ГМ (общ)	0,253	<0,001	слабая

Проведенный анализ выявил наличие средней силы сопряженности ($\phi=0,46$; $p<0,001$) осложненного течения заболевания с первичной госпитализацией в

непрофильные стационары, развитием СШ ($\phi=0,412$), слабую связь с поздней госпитализацией (2-е и более сутки), (Таблица 6.2)

Установлена средней силы обратная линейная корреляция развития СНТ ($r= -0,336$, $p=0.008$) и СДВ ($r=- 0,452$, $p=0,04$) с возрастом пациентов с ГМ. Средней силы сопряженность развития СНТ с предшествующим ГМ, ОРЗ ($\phi=0,372$, $p=0,04$) и отитом ($\phi=0,214$, $p<0,001$).

В ходе поведенной работы было установлено, что ранними клиническими предикторами осложненного течения ГМ, связанного с развитием неврологических осложнений являлись судороги как на догоспитальном этапе ($\phi=0,236$, $p<0,001$), так и в стационаре ($\phi=0,341$, $p<0,001$) (Таблица 6.2.).

Таблица 6.2 - Характеристика связи преморбидного фона, возраста, места и сроков первичной госпитализации, клинических проявлений с неблагоприятным течением и развитием отдельных неврологических осложнений гнойных менингитов у детей

Фактор/симптом	течение	ОГМ	СНТ	инсульт	СДВ	вентрикулит/ эпендиматит
Отит (ϕ)	нд	нд	0,236	нд	нд	нд
ОРИ(ϕ)	нд	нд	0,372	нд	нд	нд
Поздняя госпитализация	0,251	нд	нд	нд	нд	нд
Поступление в непрофильные стационары(ϕ)	0,462	нд	нд	нд	нд	нд
Возраст (r) ^о	нд	нд	-0,336	н.д.	-0,452	-0,467
Изменение сознания (ϕ)	0,082	0,746	нд	нд	нд	нд
Судороги до госпитализации (ϕ)	0,236	0,249	нд	0,362	нд	0,18
Судороги в стационаре(ϕ)	0,341	0,56	0,551	0,593	нд	0,315
Недостаточность ЧН(ϕ)	нд	нд	нд	нд	нд	0,378
Анизорефлексия /гемипарез(ϕ)	нд	нд	нд	нд	0,29	нд
ОГМ(ϕ)	нд	нд	нд	0,463	0,321	нд
Активация ГВИ(ϕ)	нд	0,507	нд	0,312	нд	нд
СШ (ϕ)	0,412	нд	нд	нд	нд	нд

*) коэффициент сопряженности ϕ , при $p<0,05$; #) нд – не достоверно

о) коэффициент ранговой корреляции Спирмена r , при $p<0,05$

Судороги отмечались при различных осложнениях ГМ, однако статистически значимая сопряженность была выявлена для инсульта ($\phi = 0,362$ - догоспитальный этап - слабой силы, стационарный- $\phi=0,593$ - средней силы) и СНТ ($\phi=0,551$ - в стационаре). Проведенные исследования установили наличие слабой силы сопряженности между повторными судорогами в стационаре ($\phi=0,315$), недостаточностью черепных нервов ($\phi=0,378$) с наличием эпендиматита/вентрикулита.

Основным клиническим предиктором ОГМ с сильной связью сопряженности являлось нарушение уровня сознания ($\phi=0,746$), в меньшей степени судороги на догоспитальном этапе ($\phi=0,249$). Статистически достоверной сопряженности с другими клиническими симптомами, диагностируемыми на догоспитальном этапе, получено не было.

В ходе исследования была установлена слабой силы положительная корреляция между летальным исходом и поздними сроками госпитализации (2-е и более сутки). Выявлена относительно сопряженность летальных исходов с развитием ОГМ ($\phi=0,493$), средняя - с развитием СШ ($\phi=0,383$) и наличием инсульта ($\phi=0,303$) (Таблица 6.3.).

Таблица 6.3 - Характеристика связи преморбидного фона, возраста, места и сроков первичной госпитализации, наличия неврологических осложнений с исходом гнойных менингитов у детей.

Фактор/симптом	Исход					
	летальный	парезы	ЛМА	ЭП	Эпи	СНТ
Отит(ϕ)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
ОРИ(ϕ)	нд	нд	нд	нд	нд	0,372
Поздняя госпитализация (r) ^o	0,201	нд	нд	нд	нд	нд
Поступление в непрофильные стационары(ϕ)	нд	нд	нд	нд	нд	0,156
Возраст (r)	-0,15	нд	-0,270	нд	нд	-0,336
ОГМ (ϕ)	0,493	нд	нд	нд	0,379	0,323
СДВ (ϕ)	0,217	нд	0,244	нд	нд	нд
ГЦ(ϕ)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Инсульт(ϕ)	0,303	0,424	нд	0,303	0,704	0,334
Эпендиматит/	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Фактор/симптом	Исход					
	летальный	парезы	ЛМА	ЭП	Эпи	СНТ
Вентрикулит						
Активация ГВИ	0,115	нд	нд	нд	нд	нд
СШ(ϕ)	0,383	нд	нд	0,195	нд	нд

*) коэффициент сопряженности ϕ , при $p < 0,05$; #) нд – не достоверно

°) коэффициент ранговой корреляции Спирмена r , при $p < 0,05$; ЛМА-лобно-мозжековая атаксия; ЭП-энцефалопатия, Эпи-эпилепсия, СНТ-сенсоневральная тугоухость.

Прогностическая значимость возрастного фактора выявлена для формирования СНТ ($r = -0,336$) и лобно-мозжечковой атаксии ($r = -0,27$), наличие обратной связи свидетельствует о большем риске формирования данных исходов у детей раннего возраста.

Проведенные исследования установили средней силы сопряженность формирования эпилепсии в исходе ГМ с наличием ОГМ ($\phi = 0,379$) и относительно сильную ($\phi = 0,704$) с церебральным инсультом в остром периоде заболевания. Выявлена достоверная связь формированием в исходах ГМ парезов ($\phi = 0,424$) и СНТ ($\phi = 0,334$) при развитии инсульта в остром периоде.

6.2. Лабораторные критерии прогноза варианта течения и исходов гнойных менингитов у детей

Анализ гемограмм детей с ГМ, показал, что при осложненном течении вне зависимости от этиологии, абсолютное число лейкоцитов было достоверно ниже чем у пациентов с гладким течением, однако статистически значимых корреляций для прогнозирования варианта течения и исхода ГМ с установлением cut-off показателей выявлено не было.

Исследование величины веществ низкой и средней массы в плазме крови и на эритроцитах с расчетом коэффициента $VHSM_{пл} / VHSM_{эр}$ позволяет прогнозировать течение ГМ, связанного с интенсивностью процессов эндогенной интоксикации: показатель коэффициента $> 0,65 \pm 0,05$, имеет место только при осложненном течении. Использование данного прогностического критерия для раннего прогнозирования варианта течения ГМ крайне важно в ситуациях, когда исследование ЦСЖ невозможно из-за наличия противопоказаний.

Сложность трактовки сравнительных показателей ЦСЖ была связана с невозможностью исследования ЦСЖ у пациентов с наиболее тяжелыми формами ГМ в связи с наличием противопоказаний. В случаях исследования ЦСЖ в первые 48 часов от начала терапии, более низкие концентрации глюкозы отмечались у детей с осложненным течением ГМ: $2,2 \pm 1,2$ vs $2,8 \pm 1,5$ ммоль/л (95%CI -1.04 - -0.15; $p=0,008$). Проведенный анализ не выявил связи между уровнем белка, плеоцитоза и вариантом течения ГМ.

В ходе исследования установлено наличие обратной связи (слабой) между плеоцитозом и исходом ГМ ($r= -0,259$, $p<0,001$).

Дополнительные исследования, выполняемые в ходе проводимой работы, помимо рутинных(ДЭЦ в крови, БОФ, CD31+, S100+ в ЦСЖ), установили, что значимым показателем для прогнозирования осложненного течения ГМ и неблагоприятного исхода (2-5 баллов по ШИГМ) являлись: в ЦСЖ - наличие S100+клеток, превышение доли CD31+клеток более 0,5% от общего клеточного состава, сохранение высокой концентрации БОФ к 10-14 д.б.

Проведенные исследования позволили выявить связь осложненного течения ГМ, сопровождающегося развитием ПОН, тяжелым ДВС-синдромом, с определенным генетическим профилем пациентов. Анализ особенностей аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена системы гемостаза (F1-A , F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA, IL-6, TNFA, IL-1B) показал, что особенности течения ДВС-синдрома могут быть прогнозированы выявлением генотипа TPA Del/Del, ассоциированного с осложненным течением заболевания. Наличие 2-х и более неблагоприятных вариантов исследованных генов у детей с ГМ можно рассматривать в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения.

6.3. Прогнозирование характера течения и исходов гнойных менингитов у детей по данным функциональной диагностики

В ходе исследования вызванных потенциалов головного мозга у 65 детей с ГМ было установлено, что отклонения АСВП от нормальных показателей выявлялись в 57,5% случаев, в подавляющем большинстве (84%) у детей с клиническими признаками отека головного мозга. Анализ формы и амплитуды регистрируемых при исследовании пиков показал, что наличие всех пиков (I-V) АСВП у детей с ОГМ являлся благоприятным прогностическим фактором для восстановления сознания, тогда как отсутствие III-V пиков АСВП и снижение амплитуд ССВП, свидетельствующие о глубоком церебральном поражении, были ассоциированы с высоким риском неблагоприятного исхода (Таблица 4.6.).

Сопоставление данных АСВП с исходами ГМ (Таблица 4.5) показало, что в случаях АСВП, отличных от нормы в остром периоде ГМ, в 3 раза чаще, чем у пациентов с нормальными показателями выявляли неврологический дефицит, как в периоде ранней реконвалесценции, так и при контрольных обследованиях спустя 1-6 лет после заболевания. (RR 3,279±0,377; 95%CI -1,56-6,87; Se 81% Sp 67%), что позволяет использовать метод АСВП для прогнозирования рисков формирования неврологического дефицита у детей в исходе ГМ.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования, позволяют рекомендовать использование метода АСВП в остром периоде ГМ не только для диагностики слуховых нарушений, но и для прогнозирования рисков формирования психоневрологического дефицита в исходе заболевания. Учитывая, что снижение амплитуды III и V пиков АСВП, согласно современным представлениям, связаны с угнетением активности верхнего оливарного комплекса и нижнего бугра четверохолмия, то те изменения функциональной активности, выявляемые при проведении исследования, могут свидетельствовать о глубине и выраженности церебрального поражения.

ГЛАВА 7. ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

7.1. Принципы антибактериальной и гормональной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах

Анализа зависимости течения (осложненное/неосложненное) и исхода ГМ от применения на догоспитальном этапе антибиотиков (АБТ) и кортикостероидных гормонов (КС) проведен у 259 детей.

В ходе проведенного исследования установлено, что антибактериальную терапию на догоспитальном этапе получили 25,5% (n=66) от общего числа пациентов (Таблица 7.1.).

Таблица 7.1 - Характеристика антибактериальных препаратов, применяемых на догоспитальном этапе, в зависимости от этиологии гнойного менингита (n=259)

Препарат	Этиология ГМ				Всего
	ММ n=116	ПМ n=24	HibM n=75	МНЭ n=44	
Пенициллин, n/%	12/10,2	1/4,2	4/5,8	3/6,3	20/7,7
Левомецетин, n/%	23/19,8	2/8,4	8/10,7	9/20,4	42/16,2
ЦС III, n/%	-	2/8,4	2/2,7	-	4/1,5
АБП всего, n/%	35/30,2	5/20,5	14/18,5	12/27,6	66/25,5
без АБП, n/%	81/69,8	15/62,5	61/81,3	32/72,7	193/74,5
ИТОГО	116/100	24/100	75/100	44/100	259/100

Проведенный анализ показал, что наиболее часто (47%) на догоспитальном этапе применялся левомецетин, однако статистически достоверных отличий в частоте его применения по сравнению с пенициллином не получено ($p > 0,3$), цефтриаксон на дому применялся в единичных случаях при ПМ и HibM. В ходе исследований не выявлено статистически значимых отличий в частоте осложненного течения и летальных исходов между группами детей с ГМ, получавших и не получавших АБТ на догоспитальном этапе (Таблицы 7.2, 7.3.).

Таблица 7.2 - Характеристика течения гнойных менингитов у детей, в зависимости от введения антибиотика на догоспитальном этапе (n=259)

Препарат	Течение		φ	p
	осложненное	неосложненное		
Пенициллин	10	10	0,041	0,5
Левомецетин	12	30	0,113	0,08
ЦСП	3	1	0,091	0,2
АБП (суммарно)	25	41	0,045	0,46
Без АБП	83	110	0,045	0,46

Таблица 7.3 - Характеристика исходов гнойных менингитов у детей, в зависимости от введения антибиотика на догоспитальном этапе (n=259)

Препарат	Исход		φ	p
	благоприятный	неблагоприятный		
Пенициллин	16	4	0,095	0,2
Левомецетин	37	5	0,026	0,7
ЦСП	4	0	0,047	0,3
АБП (суммарно)	57	9	0,053	0,4
Без АБП	174	19	0,053	0,4

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что без адекватного сосудистого доступа проведение эффективной терапии пациентам с тяжелыми ГМ невозможно, а среди детей, вошедших в анализ, лишь в 10% (n=26) был налажен периферический венозный доступ, в остальных случаях препараты вводились внутримышечно.

Анализ медицинских карт стационарных больных показал, что при подозрении на ГМ антибактериальная терапия в стационаре начиналась в течение $1,8 \pm 0,8$ часов от поступления; спектр применяемых препаратов представлен на Рисунке 7.1. Схема назначения соответствовала действующим на момент госпитализации регламентирующим документам.

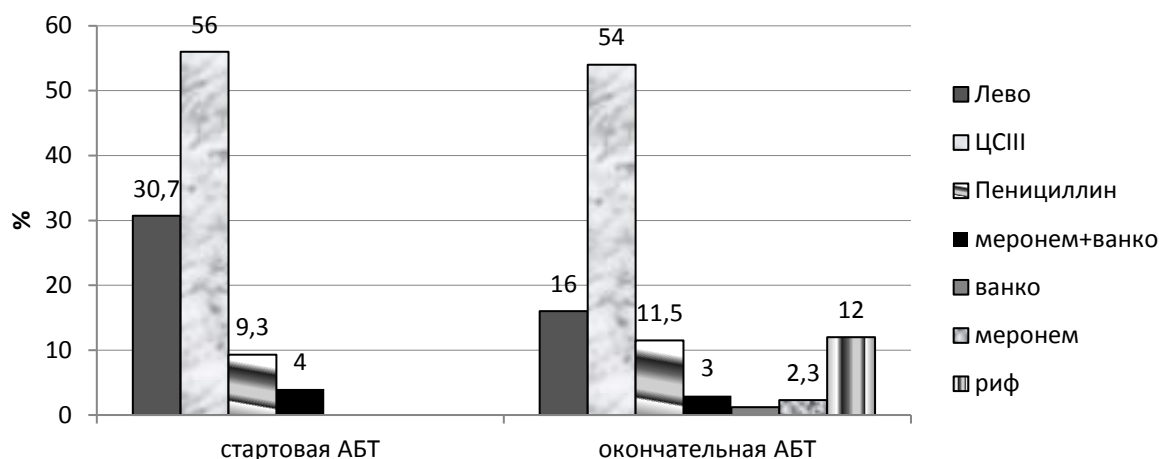


Рисунок 7.1. Частота и спектр антибактериальных препаратов, используемых при терапии гнойных менингитов у детей (n=259).

В качестве стартовой терапии в большинстве случаев использовали АБ широкого спектра: левомецетина сукцинат натрия (Лево; 30,7%) и цефалоспорины III поколения (ЦСIII; 56%). Левомецетин, как правило, использовали при поступлении детей с подозрением на ГФМИ до уточнения этиологии заболевания и стабилизации гемодинамики. Пенициллин, в качестве стартовой терапии, назначали, в начале 90-х годов прошлого столетия, детям 1-2-х месяцев жизни и больным с подозрением на ГФМИ без признаков нарушения гемодинамики (n=24/9,3%). В последние несколько десятилетий во всех других случаях, препаратами выбора для эмпирической терапии являлись ЦСIII поколения, с учетом их расширенного спектра действия, перекрывающего перечень основных возбудителей ГМ. Часть детей (n=10/4%), переводимых с ГМ из других стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области, с поступления, вне зависимости от предполагаемой этиологии заболевания, получала комбинацию меронема с ванкомицином.

Решение вопроса о смене антибиотика, при уточнении возбудителя, решался индивидуально в зависимости от эффективности эмпирической терапии. Как показали проведенные исследования, наиболее часто (n=38/14,7%) проводилась смена левомецетина, на пенициллин или ЦСIII у детей первых месяцев жизни, как при ГФМИ, так и при ГМ иной этиологии, что было связано не столько с неэффективностью препарата, сколько с целью предотвращения его

побочных эффектов. Проведенный анализ показал, что монотерапия (1 антибиотик на весь курс лечения ГМ) была эффективной у 49,8% детей, достоверно чаще при неосложненном течении ММ по сравнению с осложненным. Использование трех и более комбинаций антибиотиков отмечалось только при осложненном течении ММ, HibM, МНЭ, в единичных случаях ПМ (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 - Характеристика количества антибактериальных препаратов, применяемых у детей с гнойными менингитами в период госпитализации (n=259)

АБТ (число)	ММ (%)			HibM (%)			ПМ (%)			МНЭ (%)		
	осл. n=51	н/о n=65	P	осл. n=55	н/о n=20	P	осл. n=18	н/о n=6	P	осл. n=24	н/о n=20	P
1	40	63,1	<0,05	47,3	70	>0,5	22,2	50	>0,5	54,2	66,7	>0,5
2	44,6	36,9	>0,05	21,8	30	>0,5	55,6	33,3	>0,5	25	33,3	>0,5
3 и более	15,4	0	<0,05	30,9	0	<0,05	22,2	16,7	>0,5	20,8	0	<0,05

Длительность курса антибактериальной терапии в каждом конкретном случае определялась индивидуально в зависимости от варианта течения заболевания.

В ходе проведенного анализа было установлено, что у 10,4% (n=25) детей с отсутствием клинико-лабораторных признаков ССВР на момент проведения контрольной ЛП (7-12 день терапии) в ЦСЖ отмечался мононуклеарный плеоцитоз $107 \pm 42 \cdot 10^6/\text{л}$ при нормальных показателях уровней белка и глюкозы. Повторные курсы АБТ не влияли на снижение цитоза, напротив, у 4-х детей (n=4) отмечалось его нарастание. В подобных ситуациях, при отрицательных результатах бактериологических исследований, исключении интракраниальных осложнений, антибиотики отменяли, оставляя пациентов под клинико-нейросонографическим наблюдением. В 96% (n=24) случаев у пациентов данной категории полная нормализация ЦСЖ после отмены АБТ происходила в течение 2-3 недель (на $12,4 \pm 6,5$ сутки). В одном случае у 5-и месячного ребенка отмечалось сохранение мононуклеарного плеоцитоза ($72 \cdot 10^6/\text{л}$) при нормальных показателях глюкозы и белка, спустя месяц после перенесенного гемофильного менингита. При вирусологическом обследовании в ЦСЖ была обнаружена ДНК

ЦМВ, в анализах крови низкоavidные (38%) IgG к ЦМВИ, при отсутствии IgM. Нормализация показателей ЦСЖ у данного ребенка была отмечена через 3 недели после проведенного курса противовирусной терапии (ганцикловир (Цимивен) №10, виферон).

Необходимость смены антибактериальной терапии или комбинированного применения препаратов в процессе терапии определялась не только и не столько наличием ИКО, сколько присоединением вторичных бактериальных осложнений на фоне проводимой ИВЛ, активацией эндогенной флоры у тяжелых реанимационных больных (7,7%; n=20 - от числа пациентов, вошедших в анализ). Этиологическая расшифровка вторичных бактериальных осложнений составила 40,0% (n=8); большинство случаев было обусловлено активацией *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenothrophomonas maltophilia*, причем, у 3-х их 8 пациентов отмечалось сочетание 2-х возбудителей. Особую проблему представляли дети с тяжелыми ГМ и смешанными формами ГФМИ, переведенные из взрослых ОРИТ Ленинградской области смешанного профиля (n=55), у части которых (5,4%) вторичные гнойные осложнения были вызваны мультирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Длительное пребывание на ИВЛ, массивные курсы антибиотиков обуславливали высокий риск развития системных грибковых осложнений в связи с чем, при осложненном течении ГМ применялись антифунгальные препараты: в 15,6% при ММ, 12,7% НibM, 8% при ПМ и в 5.2% при ПМ.

Основное число нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением антибиотиков, относилось к экстракраниальным проявлениям. Статистически достоверных различий по количеству НЯ, в целом, у детей разного возраста выявлено не было (Таблица 7.5), однако, проведенный анализ показал, что ассоциированная с применением антибиотиков диарея регистрируемая у 6,5% детей, достоверно чаще наблюдалась у детей первых 3-х лет жизни (44,2%, 41,8% vs 12,6%, 2,3%, p<0,05); развитие псевдохолилитиаза у пациентов, более 8 дней получавших высокие дозы цефтриаксона отмечалось у детей 1 - 3 лет, достоверно чаще, чем в целом при ГМ, у детей первого года жизни и старше 6 лет,

соответственно 34,6%vs 10,3%, 19,2% $p<0,05$. Аллергические реакции с кожными высыпаниями по типу крапивницы, связанные с введением антибиотиков наблюдались в единичных случаях, составив 0,8%, и отмечены, в основном, при назначении рифампицина. Субфебрилитет, связываемый с применением АБ наблюдался в 14,0% случаев, чаще (52,7%) у детей 1-3 лет (Таблица 7.5.)

Таблица 7.5 - Характеристика нежелательных явлений применения антибактериальной терапии при гнойных менингитах у детей разного возраста (n=259)

Нежелательное явление	Возраст пациентов с ГМ				p
	< 1г (I) (n=89)	1-3 года (II) (n=118)	3-6 лет(III) (n=37)	> 6 лет (IV) (n=15)	
	n/%				
Диарея (n=43)	19/44,2	18/41,8	5/12,6	1/2,3	I,II:III,IV<0,05
Псевдохолилитиаз (n=26)	5/19,2	9/34,6	7/43	5/19,2	II:I<0,05; II:III,IV>0,05
Субфебрилитет (n=36)	8/22,2	19/52,7	7/19,4	2/5,6	II:I,III<0,05
Крапивница (n=2)	-	1/50	1/50	-	
Всего НЯ в возрастной подгруппе	32/36	43/40	22/54	8/53	>0,05

7.1.1. Алгоритм антибактериальной терапии гнойных менингитов у детей

На основании полученных результатов, анализа отечественных и зарубежных рекомендаций, многолетнего опыта терапии детей с ГМ разработан алгоритм антибактериальной терапии ГМ у детей разного возраста, учитывающий сроки заболевания и наличие осложнений (рисунок 7.2). Алгоритм предполагает: 1) начало эмпирической этиотропной терапии при подозрении на ГМ в течение 1-1,5 часов с момента госпитализации вне зависимости от возможности проведения ЛП. Выбор препарата стартовой АБП определяется возрастом ребенка, региональными особенностями возбудителей, вызывающих ГМ (Приложение). 2) Решение вопроса о необходимости коррекции терапии на 2-3 сутки терапии основывается на данных бактериологического обследования и оценки клинико-лабораторной эффективности эмпирической АБТ. 3) При

неосложненном течении ГМ курс терапии проводится в сроки, установленные для конкретной нозологии (Приложение).

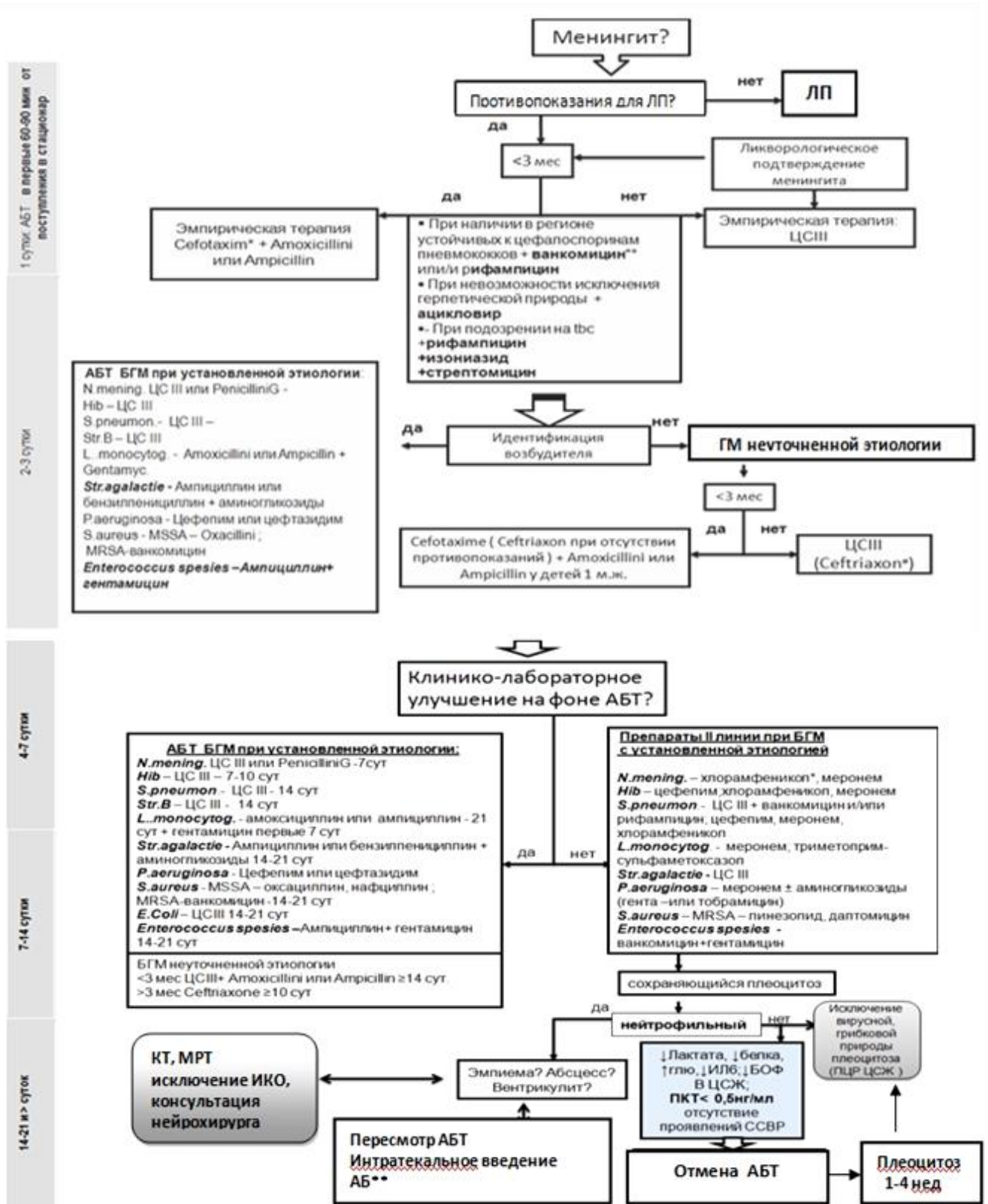


Рисунок 7.2. Алгоритм антибактериальной терапии у детей разного возраста.

4) При длительно (7 и более суток) сохраняющемся, на фоне проводимой АБТ (в дозах, рекомендованных для установленной этиологии ГМ), нейтрофильном плеоцитозе проводится КТ/МРТ головного мозга для выявления ИКО, пересмотр АБТ. Коррекция АБТ проводится с учетом чувствительности возбудителя (при наличии культуры), возможности достижения необходимой терапевтической концентрации препарата в интратекальном пространстве; при показаниях к введению высоких доз препаратов, обладающих токсичностью при системном введении и/или плохо проникающих через ГЭБ - интратекальное введение АБТ (Таблица 1.3). При подозрении на наличие гнойных ИКО (эмпиема, абсцесс), угрозе окклюзии ликворопроводящих путей на фоне вентрикулита, необходимости интратекального введения препаратов показана экстренная консультация нейрохирурга.

5) При сохраняющемся по завершению курса АБТ мононуклеарного характера плеоцитоза, при нормальных показателях уровней белка, глюкоза, БОФ в ЦСЖ, купировании проявлений ССВР с данными ПКТ $<0,5$ нг/мл - отмена антибиотика. В случае стерильной ЦСЖ – НСГ мониторинг с контролем ЦСЖ через 1-3 недели. При выявлении данных за вирусную либо микотическую природу плеоцитоза – назначение этиотропной терапии по результатам обследования.

Предложенный алгоритм антибактериальной терапии способствует оптимизации АБТ для конкретной клинической ситуации с учетом возрастных особенностей пациента и уменьшению риска осложнений и нежелательных явлений, связанных с длительным применением высоких доз антибактериальных препаратов.

7.2 Оптимизация патогенетической терапии гнойных менингитов у детей

Проведенный в ходе исследования анализ применения кортикостероидных гормонов (КС) на догоспитальном этапе у 259 детей с ГМ показал, что до поступления в стационар КС вводились в 18,9% случаев: при ОГМ препаратами выбора были преднизолон или дексазон, при СШ – преднизолон \pm гидрокортизон.

Таблица 7.6 - Характеристика значимости течения, летального исхода и наиболее частых интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей в зависимости от введения гормонов на догоспитальном этапе (n=259)

Нежелательное событие	КС+ n=49	КС- n=210	ϕ	P
Осложненное течение	38	81	0,306	<0,000
ОГМ	26	38	0,266	<0,000
СДВ	3	45	0,115	<0,05
СНТ	1	6	0,020	>0,05
Летальный исход	18	10	0,403	<0,0001

Проведенные исследования выявили статистически значимые различия между группами: осложненное течение и летальные исходы достоверно чаще наблюдались у детей, получавших КС на догоспитальном этапе. Наличия связи между применением гормонов до поступления ребенка в стационар с риском развития СДВ и СНТ выявлено не было (Таблица 7.6). Полученные данные объясняются тем, что основанием к применению гормонов до госпитализации являлось критическое состояние ребенка, предшествующее госпитализации. Факт применения гормонов на догоспитальном этапе в данном ракурсе может рассматриваться как индикатор тяжести состояния пациента.

Анализ применения КС в стационаре показал, что осложненное течение, как и в случае назначения КС на догоспитальном этапе, достоверно чаще выявлялось у детей, получавших КС. Полученные результаты объясняются тем, что всем детям с тяжелой и крайне тяжелой формой ГМ с поступления в стационар гормоны включались в схему терапии, а у 33,6% детей (преимущественно при ММ) с отсутствием жизнеугрожающих осложнений и/или либо при предшествующей более суток антибактериальной терапии, гормоны не назначались. Наличие связи осложненного течения ГМ и ОГМ с использованием гормонов в составе патогенетической терапии, скорее, так же, как и в случае их назначения на догоспитальном этапе, отражает тяжесть состояния ребенка на момент поступления в стационар, а не негативные эффекты препарата. (Таблица 7.7.).

Таблица 7.7 - Характеристика зависимости течения, летальных исходов, наиболее частых интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей от применения гормонов в стационаре*(n=249)

Нежелательное событие	КС+ n=202	КС- n=47	φ	p
Осложненное течение	109	7	0,306	<0,001
ОГМ	64	0	0,111	>0,05
СДВ	38	11	0,045	>0,05
СНТ	7	0	0,082	>0,05
Летальный исход	18	0	0,135	<0,03

*) исключены случаи рефрактерного СШ

В ходе проводимого исследования статистически достоверных различий в частоте развития СДВ, СНТ между группами больных получавших и не получавших КС в схеме терапии ГМ выявлено не было. Осложненное течение и летальный исход отмечался только в группе «КС+».

Проведенное исследование не выявило положительного влияния на течение и исходы ГМ догоспитального назначения антибиотиков и гормонов.

В ходе анализа дегидратационной терапии у 895 детей с ГМ, установлено, что препаратом выбора при ОГМ и нарастающей ВЧГ являлся маннитол.

Положительный эффект от использования маннитола отмечали у 78,5% (n=198) детей с ОГМ, в 21,5 % (n=54) случаев, в основном при наличии дислокации церебральных структур, убедительного улучшения интракраниальной ситуации на введение препарата не наблюдали. Проведенное исследование показало, что, фуросемид назначали всем пациентам с ОГМ в 1-3 сутки от поступления в ОРИТ для предотвращения rebound-эффекта после введения маннитола. Всем детям, с ГМ с дегидратационной целью в период стационарного лечения назначался ацетазолamid, однако, в ходе наблюдения за пациентами, в 4,6% случаев (n=38) препарат отменяли в связи с нарастанием на фоне его приема размеров СДВ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости мониторинга интракраниальной ситуации у детей с СДВ при необходимости проведения дегидратационной терапии.

Оценка терапевтической эффективности препарата «Ронколейкин» при ГМ у детей проведена в у 10 детей с ГМ (средний возраст $3,2 \pm 0,8$ лет), 10 детей (средний возраст $2,8 \pm 0,7$), вошедшие в II группу получали «стандартную» терапию, пациентам I группы дополнительно назначали «Ронколейкин».

Проведенное исследование показало, что использование препарата «Ронколейкин» способствовало достоверному сокращению продолжительности общемозгового синдрома ($5,1 \pm 0,2$ суток vs $6,9 \pm 0,5$ в II группе) (Таблица 7.8.). Малочисленность выборки не позволила установить статистически значимых различий в длительности остальных патологических синдромов, но, в целом, у пациентов I группы быстрее купировались проявления общеинфекционного ($6,5 \pm 1,6$ vs $9,3 \pm 1,4$ сут) и менингеального ($7,3 \pm 1,8$ vs $11,1 \pm 1,2$ сут) синдромов.

Таблица 7.8 - Характеристика продолжительности основных клинических синдромов у детей с гнойным менингитом в зависимости от схемы терапии (M \pm σ)

Длительность клинического синдрома, сутки	Группа		P
	I (n=10)	II (n=10)	
Общеинфекционный	6,5 \pm 1,6	9,3 \pm 1,4	0,2
Лихорадочный	5,8 \pm 1,8	6,4 \pm 1,7	0,8
Общемозговой	5,1 \pm 0,2	6,9 \pm 0,5	0,003
Менингеальный	7,3 \pm 1,8	11,1 \pm 1,2	0,09

Таблица 7.9 - Характеристика динамики изменений в гемограммах от момента госпитализации у детей получавших (I) и не получавших (II) Ронколейкин в составе комплексной терапии гнойных менингитов у детей. (M \pm σ)

Показатель	1 сутки		5 сутки		10 сутки		15 сутки	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Лейкоциты, $\times 10^6$ /л	18,9 \pm 3,5	18,1 \pm 2,8	15,6 \pm 3,2	17,7 \pm 2,8	10,3 \pm 2,9*	15,6 \pm 2,9	8,8 \pm 2,1*	11,9 \pm 2,8
Лимфоциты, %	14,5 \pm 3,3	15,2 \pm 3,2	20,0 \pm 2,9*	15,2 \pm 2,9	28,1 \pm 3,9*	17,4 \pm 4,2	29,1 \pm 4,9*	18,0 \pm 3,2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	70,5 \pm 6,1	68,1 \pm 5,6	65,0 \pm 7,6	67,0 \pm 6,9	60,0 \pm 7,2	65,0 \pm 6,4	55,2 \pm 5,8	60 \pm 7,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	15,0 \pm 4,0	16,0 \pm 3,7	10,0 \pm 2,1*	14,5 \pm 3,2	9,2 \pm 1,4*	12,0 \pm 1,9	5,1 \pm 1,1*	7 \pm 1,2

* - достоверные различия между I и II группами, $p < 0,05$

Средние сроки санации ЦСЖ у пациентов I группы также были достоверно более короткими, чем в группе сравнения, соответственно $8,4 \pm 2,3$ vs $11,9 \pm 3,7$, $p=0,02$ ($M \pm \sigma$). Существенных нежелательных явлений, связанных с введением Ронколейкина не наблюдалось, лишь в одном случае (10%) на первое введение отмечался подъем температуры тела до $38,7^\circ\text{C}$, купированный введением антипиретиков; при повторных введениях на фоне снижения скорости инфузии лихорадочная реакция не повторялась.

Проведенное исследование показало эффективность применения Ронколейкина у детей с ГМ. На фоне применения Ронколейкина отмечалось более быстрое купирование общемозговой симптоматики, воспалительных изменений в клиническом анализе крови и санация ЦСЖ, что было обусловлено противовоспалительными эффектами используемого препарата, его иммунокорректирующим действием.

Полученные в ходе исследования результаты, позволяют рекомендовать препарат Ронколейкин при осложненном течении ГМ, сопровождающихся лейкопенией, затяжной санацией ЦСЖ с иммунокорректирующей целью в случаях неэффективности стандартных схем лечения.

В ходе диссертационного исследования у 30 детей (средний возраст - $6,8 \pm 2,2$ года) проведена оценка эффективности последовательного назначения цитофлавина и сулодексида в составе патогенетической терапии (основная группа), группу сравнения составили 20 детей с ГМ (средний возраст $5,9 \pm 1,8$ лет), получавших базовую терапию. Состояние всех пациентов при поступлении расценивалось как тяжелое.

Таблица 7.10. Характеристика продолжительности основных синдромов у детей с гнойными менингитами в зависимости от схемы патогенетической терапии, (сутки)

Синдром	Группа		p
	основная, n=30	сравнения, n=20	
Лихорадка	4.2 ± 0.4	4.9 ± 0.5	0,001
Общемозговой	2.8 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0,001
Менингеальный	7.2 ± 0.8	11.2 ± 1.8	0,001
Санация ЦСЖ	10.4 ± 1.6	14.4 ± 2.0	0,001

В ходе исследования было установлено, что достоверно более раннее купирование основных патологических синдромов наблюдалось в основной группе. Наибольшие различия отмечались в продолжительности менингеального синдрома, который купировался в среднем на 4 суток раньше в основной группе и сроков санации ЦСЖ, которые в группе сравнения были на 3-е суток продолжительнее (Таблица 7.10).

Нормализация показателей ДЭЦ, D-димера и гемограмм так же происходила достоверно быстрее у пациентов основной группы (Таблица 7.11, 7.12)

Таблица 7.11 - Характеристика динамики изменений показателей лейкоцитоза, десквамированных эндотелиоцитов и D-димера в основной группе и группе сравнения в зависимости от схемы патогенетической терапии.

Показатель	20-21 день		42-45 день	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	7,3 \pm 1,2*	12,3 \pm 2,4	6,4 \pm 1,7	6,6 \pm 1,2
ДЭЦ	6,6 \pm 0,3*	8,3 \pm 1,4	5,7 \pm 0,2*	6,3 \pm 1,2
D-димер	500,6 \pm 100,3*	1250,8 \pm 62,5	468,9 \pm 62,5	436, 1 \pm 74,8

*) достоверные отличия, $p < 0.05$

Максимальные отличия выявлялись на 20-21 сутки от начала терапии: показатели D-димера в группе сравнения более, чем в 2 раза, превышали уровни основной группы. Менее явные, но достоверные отличия выявлены и в отношении ДЭЦ, показатели которых оставались повышенными в обеих группах, но выше были в группе сравнения. К 42-45 дню болезни основные показатели приближались к норме, без статистически значимых различий между группами за исключением ДЭЦ, уровни которых были меньше в основной группе.

Таблица 7.12 - Характеристика сроков нормализации уровня лейкоцитов периферической крови, десквамированных эндотелиоцитов и D-димера у детей с гнойными менингитами в зависимости от схемы патогенетической терапии.

Показатель	Сроки нормализации показателей, сутки		p
	основная группа (n=30)	группа сравнения (n=20)	
Лейкоциты	12,4±1,4	18,4±3,6	0,0001
ДЭЦ	42,7±2,5	44,9±3,9	0,0001
D-димер	20,5±1,4	42,8±5,2	0,01

Летальных исходов, грубого органического дефицита, оцениваемого по ШИГМ 3-4 балла не отмечалось, однако, в группе сравнения вдвое чаще отмечалось наличие более выраженного неврологического дефицита, оцениваемого в 2 балла, по сравнению с основной (Таблица 7.13).

Таблица 7.13 - Характеристика исходов гнойных менингитов у детей в зависимости от применяемых схем патогенетической терапии.

Баллы по ШИГМ	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	P
0	40%	35%	0,3
1	50%	45%	0,3
2	10%	20%	0,1

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования свидетельствуют о том, что на фоне включения в терапию цитофлавина и сулодексида достоверно быстрее, чем в группе сравнения удается купировать проявления общемозгового, менингеального и лихорадочного синдромов, добиться нормализации лабораторных показателей. Статистически достоверных различий в исходах у пациентов сравниваемых групп не выявлено, но отмечалось меньшее количество детей, требующих продленной реабилитации в периоде реконвалесценции. Полученные данные позволяют рекомендовать включение препаратов, обладающих эндотелийпротективными, антиоксидантными, антигипоксическими свойствами в состав патогенетической терапии детей с ГМ.

Клиническая эффективность пантогама в составе комплексной терапии ГМ была апробирована у 90 пациентов с ГМ, вошедшими в основную группу; группу сравнения, сопоставимую по возрасту и тяжести заболевания, составили 50 детей.

Таблица 7.14. Характеристика продолжительности основных патологических синдромов и сроки нормализации лабораторных показателей у детей с гнойными менингитами в зависимости от включения в состав терапии пантогам (M±m)

Синдром/показатель (продолжительность, сутки)	Группа		p
	Основная (n=90)	Сравнения (n=50)	
Общеинфекционный	6,4±0,35	7,6±0,52	
Лихорадочный	4,2±0,11	5,1±0,46	
Общемозговой	3,7±0,04	5,2±0,09	
Менингеальный	6,1±0,02	9,0±0,02	
ЦСЖ(санация)	10,0±0,32	10,6±0,72	
Гемограмма (нормализация)	16,2±0,21	20,5±0,59	
Длительность стационарного лечения	17,3±0,31	25,3±0,91*	≤0,05

Сопоставление продолжительности патологических синдромов и сроков нормализации ЦСЖ и клинического анализа крови не выявило достоверных отличий между группами, однако длительность стационарного лечения у детей, получавших пантогам были меньшей, чем в группе сравнения (17,3±0,31 vs 25,3±0,91, p≤0,05). Наиболее ранний эффект при назначении пантогама проявлялся в уменьшении гиперкинетического синдрома, более быстром «выходе» из медикаментозной седации в ранние сроки после экстубации у пациентов длительно находившихся на ИВЛ. Быстрое купирование проявлений энцефалопатии смешанного генеза за счет комплексного действия пантогама способствовало скорейшей стабилизации психоневрологического статуса ребенка.

В период 2014-2015гг в ОРИТ ДНКЦИБ селективные и полуселективные методы экстракорпоральной терапии были применены у 11 детей с ГФМИ, осложненной рефрактерным септическим шоком, в 8 случаях заболевание протекало с развитием синдрома Уотерхауса – Фридериксена. Средний возраст пациентов составил 5,0 ±4,2 года (от 6 месяцев -16 лет). Все больные поступали в ОРИТ в состоянии крайней степени тяжести, обусловленной развитием

синдрома полиорганной недостаточности. Риск летального исхода на момент поступления в ОРИТ по шкале PRISM -3 составляла $17,3 \pm 10,4$ баллов (6-47 баллов); степень полиорганной недостаточности по шкале SOFA $13,45 \pm 4$ (16-21баллов); у детей с синдромом Уотерхауза-Фрдериксена – PRISM $-22,1 \pm 10,3$; SOFA- $14,4 \pm 3,7$.

Операция продленной гемодиализации (ПГДФ) включалась в комплекс терапевтических мероприятий в сроки от 1,5 до 12 часов с момента поступления пациента в ОРИТ ДНКЦИБ, через $19,1 \pm 9,6$ часов от начала заболевания. У одного ребенка с крайне нестабильной гемодинамикой, проявлениями СПОНА, доставленного из одной из районных больниц Ленинградской области, ПГДФ была проведена на 5-е сутки ГФМИ (через 120 часов от начала заболевания).

В 3-х случаях, помимо ПГДФ больным проводилась операция полимиксиновой адсорбции (РМХ-адсорбции). Критерием для включения данного метода терапии являлись показания более 0,6 у.е ЕАА теста (Endotoxin Activity Assay; Spectral Medical Inc).

Проведенные исследования показали, что у всех выживших ($n=8$; 72,7%) детей имели место обширные некрозы мягких тканей, требовавшие хирургической обработки. В 2-х случаях в связи с развитием сухой гангрены была проведена ампутация дистальных фаланг пальцев на руках и ногах, у 2-х детей пришлось прибегнуть к ампутации нижних конечностей (с сохранением коленных суставов) в связи с глубокими некрозами мягких тканей. В 3-х из 11 случаев (27,3%) тяжелой ГФМИ, несмотря на применение экстракорпоральных методов детоксикации, заболевание закончилось летально. Двое из трех погибших пациентов госпитализировались практически в терминальном состоянии и, несмотря на то, что операция ПГДФ была начата в течение первых 2-х часов от момента поступления, смерть наступила у одного ребенка через 15, у другого через 28 часов от начала заболевания. В 3-м случае, окончившемся летально, помимо ПГДФ, осуществлялась и РМХ-адсорбция, однако, тяжесть состояния пациента и обширность зоны некробиотического поражения мягких тканей нижних конечностей не позволили в остром периоде осуществить радикальную

хирургическую обработку пораженной области; несмотря на повторные сеансы РМХ-адсорбции, 158 часовую ПГДФ, летальный исход наступил на 10-е сутки от поступления в ОРИТ ДНКЦИБ. Описание данного случая мы приводим в качестве клинического примера.

Ребенок О., 9 месяцев, и.б.№26751/КС находился в ДНКЦИБ с 10.10.2014 по 19.10.2014 с клиническим диагнозом (основным): Генерализованная менингококковая инфекция (менингококкемия, гнойный менингит). Осложнения: рефрактерный септический шок, синдром полиорганной недостаточности (ОГМ, кома-III; ОССН III, ДН-II, ОНП ренальная стадия), ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции). Синдром Уотерхауса-Фридериксена. Двусторонняя бронхопневмония. Множественные некрозы тканей головы, туловища, конечностей, некрозы нижних конечностей II – III степени общей площадью до 50% поверхности тела.

Анамнез жизни: ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, физиологических родов. Масса тела при рождении 3500 г, длина 54 см. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, до настоящего заболевания ничем не болел. Анамнез болезни. Заболел остро в 3⁰⁰ 10.10.2014 года, с подъема температуры тела до 39°C. В 04⁰⁰ был осмотрен врачом скорой помощи, который диагностировал «ОРВИ», рекомендовал прием нурофена. Несмотря на прием антипиретиков, температура тела сохранялась на фебрильных цифрах, отмечалось резкое беспокойство ребенка, гиперестезия. В 6:00 – t° - 39,7°C; родители повторно вызвали бригаду скорой помощи; диагноз прежний – «ОРВИ»; введена «литическая» смесь. В 10⁰⁰ – в третий раз родители вызвали «03» после того, как мать заметила бледность кожных покровов, цианоз губ, геморрагическую сыпь на нижних конечностях ребенка. Бригадой скорой помощи на дому в/м было введено 60 мг преднизолона; в 11⁰⁰ мальчик был госпитализирован в ОРИТ ДНКЦИБ с диагнозом «ОРВИ. Менингококкемия?». На момент поступления в стационар состояние ребенка расценивалось, как крайне тяжелое, за счет развития септического шока. Сознание на уровне 10 баллов по шкале ком Глазго. Кожные покровы и носогубный треугольник бледные, нарастающая звездчатая геморрагическая сыпь с тенденцией к слиянию; симптом Гведала - 5 сек. ЧСС – 110 уд/мин. ЧД=30 в мин. SatO2 - 87%, АД - 70/43 мм рт. ст. Пульс на лучевых артериях и подколенных ямках нитевидный, на артериях стоп не определялся. Тоны сердца приглушены, выслушивался систолический шум на верхушке. В неврологическом статусе – без очаговой симптоматики, положительная ригидность мышц затылка. В анализах крови: Hb -86 г/л, лейкоциты -3,1x10⁶/л, тромбоциты -31x10⁶/л; общий белок - 39 г/л; рН=7,0; PCO2=67, BE= -11 ммоль/л, ПТВ=18,9 сек, МНО =1,77, АЧТВ =51,5 сек, фибриноген =2,32 г/л. По данным УЗИ внутренних органов – гепатомегалия, признаки двустороннего некроза надпочечников. Оценка по шкале SOFA – 22 балла. В образцах крови методом ПЦР обнаружена ДНК N.

meningitides серотип В. С поступления в ОРИТ был осуществлен центральный венозный доступ, перевод больного на ИВЛ, проводилась стандартная противошоковая и антибактериальная терапия (цефтриаксон 100 мг/кг/сут). Через 4 часа от момента госпитализации была начата продлённая вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ) (рисунок 6.3А). На фоне проводимой терапии, через 36 часов удалось добиться снижения дозы вазопрессорных препаратов, смягчения параметров респираторной поддержки. Между тем, отмечалось распространение очагов некрозов на нижних конечностях (рисунок 6.3Б).

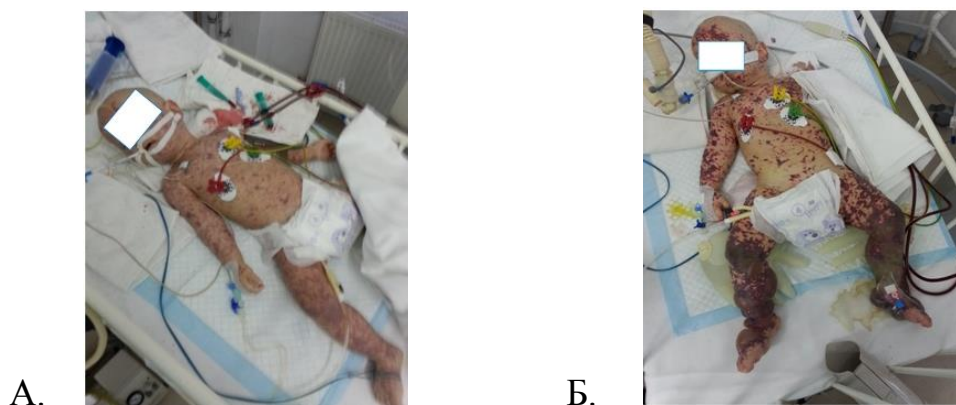


Рисунок 6.3. Больной О., 9 мес, А) Операция продленной вено-венозной гемодиализации через 4 часа после поступления в ОРИТ. Б) Нарастание очагов некроза нижних конечностей на 2-е сутки госпитализации.

В динамике заболевания, на 4-е сутки от поступления в ОРИТ, несмотря на проводимую комплексную терапию, отмечалось ухудшение состояния ребенка за счет прогрессирования ДВС-синдрома, нарастания полиорганной недостаточности. Проводимая ПВВГДФ была дополнена операцией РМХ-адсорбции, которая выполнялась дважды на 4-е и 5-е сутки от начала заболевания на аппарате «Гемма» (Плазмофильтр, Россия) с использованием адсорбера – Altesco Medical, Швеция. Несмотря на предпринятые меры, состояние ребенка неуклонно ухудшалось при прогрессировании СПОНа, ДВС-синдрома; на 10-е сутки констатирована смерть.

Патологоанатомический диагноз: Основной: Менингококковая инфекция. Менингококкемия, острый экссудативный менингит в стадии организации. Акцидентальная инволюция тимуса IV ст. Осложнения основного заболевания: ДВС-синдром: Крупноочаговые кровоизлияния в надпочечники. Субтотальные кровоизлияния в мягкие ткани нижних конечностей, крупноочаговые и петехиальные кровоизлияния в ткани лица, туловища. Эритроцитарные и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла сердца, легких, почек, тимуса, головного мозга, мягких тканей нижних конечностей. Очаговая гематогенная пневмония. Дистрофически-ишемические изменения в миокарде, почках. Обширный эпидермолиз, некроз подкожной клетчатки и мышц нижних конечностей. Гиалиновые мембраны в легких, отек легких. Гидроторакс, асцит-перитонит. Отек головного мозга.

Схожий дебют заболевания отмечался у мальчика, выписку из истории болезни которого мы приводим ниже.

Мальчик Б., 2 года 6 мес находился в ДНКЦИБ 16.11.2014 по 03.12.2014 с клиническим диагнозом (основным): Генерализованная менингококковая инфекция, смешанная форма (менингококцемия + гнойный менингит). Осложнения: рефрактерный септический шок, синдром Уотерхауса – Фридериксена, синдром полиорганной недостаточности (ОССН III ДН-II, ОНП ренальная стадия), ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции), распространенные некрозы мягких тканей верхних и нижних конечностей, сухая гангрена дистальных фаланг пальцев кистей и стоп.

Анамнез жизни. Ребенок от I й, нормально протекавшей беременности. Роды срочные, физиологические. Вес при рождении - 4100 г, длина - 55 см. Психомоторное развитие до настоящего заболевания – соответственно возрасту; ОРИ - 1-2 раза в год.

Анамнез болезни. Заболел остро. В 17⁰⁰ 16.11.2014г – на фоне резкого подъема температуры тела до t_{0} - 38°C - вялость, сонливость, отказ от еды, однократная рвота; 22:00 -39,3°C, вызвана бригада скорой помощи; введена «литическая» смесь. Предварительный диагноз: ОРВИ, от предложенной госпитализации родители отказались. В 23⁰⁰ мать отметила появление геморрагической сыпи на ягодицах, повторно вызвана бригада скорой помощи. На догоспитальном этапе выполнена катетеризация периферической вены, в/в введен преднизолон (150 мг), лазикс (2,0 мл), ацесоль (200 мл), левомецетин (350 мг), начато введение дофамина. В 04¹⁵17.11.(через 11 часов от начала заболевания) больной был доставлен в ОРИТ ДНКЦИБ.

При поступлении состояние крайне тяжелое за счет развития септического шока, ДВС-синдрома. ЧСС – 150/мин, ЧД-36/мин, АД (по монитору) – 69/35 мм рт.ст., Sat O₂ при дыхании атмосферным воздухом - 90%. Сознание на уровне 13 баллов по шкале ком Глазго. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики, фотореакции живые, симметричные; положительные менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига). Кожные покровы бледные, губы цианотичны, обильная звездчатая сливная геморрагическая сыпь на конечностях, туловище, лице. Симптом Гведала – 4 секунды. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия. Живот не вздут, при пальпации мягкий, печень + 3 см из-под края реберной дуги. При постановке мочевого катетера получено 80 мл мочи. Оценка по шкале SOFA – 22 балла. В анализе крови при поступлении: Лейкоциты $-2,1 \times 10^9$ /л; тромбоциты 86×10^9 /л; Нв - 87 г/л, рН - 7,12; ВЕ - -13 ммоль/л; креатинин - 94 мкмоль/л; общий белок - 43 г/л; альбумин 30 г/л. ПТВ =25,7 сек, фибриноген - 1,3 г/л, МНО- 1,8, АЧТВ -96,2 сек. УЗИ внутренних органов: признаки двустороннего кровоизлияния в надпочечники.

С поступления в ОРИТ был обеспечен центральный венозный доступ, перевод ребенка на ИВЛ, проводилась медикаментозная противошоковая и антибактериальная терапия (цефтриаксон - 100 мг/кг/сутки). Через 4 часа от момента поступления начата операция продлённой вено-венозной

гемодиализации, через 12 часов - подключена колонка для РМХ-адсорбции липополисахарида (TORAY PMX-20R). Для проведения процедуры адсорбер был «врезан» в контур ПБВГДФ. Продолжительность процедуры РМХ-адсорбции составила 6 часов (рисунок 6.4.).



Рисунок 6.4. Больной Б., 2 г. 7 мес. 1-е от начала заболевания, операция продленной вено-венозной гемодиализации (ПБВГДФ) на аппарате «Multifiltrate» (Fresenius, Germany) в сочетании с РМХ-адсорбцией на адсорбере TORAY PMX-20R.

В динамике заболевания состояние сохранялось крайне тяжелым, в области голени сформировались сливные геморрагические элементы с некрозом, индуративным воспалительным перифокальным отеком с обширными участками эпидермолиза. Кровоток в дистальных отделах нижних конечностей был резко снижен, пульс на артериях тыльной поверхности стоп не определялся. Показатель ЕАА-теста от 18.11.2014г (3-й д.б.) составил 0,65 у.е., свидетельствуя о высоком уровне эндотоксина в крови, что потребовало проведения повторной операции РМХ-адсорбции, которая выполнялась в течение 8 часов. После второй операции была отмечена стабилизация показателей гемодинамики, что позволило снизить вазопрессорную поддержку. Общая продолжительность операции продленной вено-венозной гемодиализации составила 229 часов. Комплексная медикаментозная терапия включала: антибактериальную; повторные трансфузии свежзамороженной плазмы, тромбоконцентрата, инотропную и вазопрессорную поддержку; солукортеф (16-19.11), пентаглобин, неотон, нутритивную поддержку. На 4-е сутки стационарного лечения вазопрессорные препараты были отменены, на 12-сутки больной был экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание. Отсутствие восстановления кровотока в дистальных отделах ног и правой кисти, мумификация («сухая» гангрена) пальцев стоп и кистей потребовала проведения оперативного лечения, для осуществления которого больной был переведен в клинику ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им Г.И. Турнера», где ребенку была выполнена ампутация дистальных фаланг пальцев рук. Глубокие некрозы тканей нижних конечностей вынудили прибегнуть к ампутации обеих ног на уровне верхней трети голени с сохранением коленных суставов, что в последующем способствовало успешному протезированию.

В течение 4-х лет мальчик находится под нашим наблюдением, проводятся курсы реабилитации. Помимо двигательных проблем, связанных с утратой конечностей (рис. 6.4), в динамике наблюдения выявлена темповая задержка речевого развития, проявления общего недоразвития речи, дизартрия; при

отсутствии грубых нарушений интеллекта у ребенка отмечается рассеянное внимание, снижение долгосрочной памяти. Имеющие место нарушения вероятнее всего являются результатом тяжелой энцефалопатии смешанного инфекционно-гипоксического генеза, перенесенной в остром периоде ГФМИ. Тем не менее, несмотря на имеющуюся симптоматику, мальчик с позитивным эмоциональным фоном, полностью социально адаптирован, посещает обычный детский сад и готовится к поступлению в 2019 году в первый класс массовой школы, мечтает о занятии спортивной борьбой для подготовки к параолимпийским играм.

Представленные клинические случаи демонстрируют варианты крайне-тяжелой формы ГФМИ, осложненной рефрактерным септическим шоком и синдромом Уотерхауза-Фридериксена. Показатели полиорганной недостаточности (SOFA), схожие у обоих детей – 22 балла, приближались к максимуму (24 балла). Заболевание у обоих детей начиналось остро с резкого подъема температуры тела до фебрильных цифр, госпитализация в обоих случаях проводилась только после повторных вызовов бригады скорой помощи при появлении геморрагической сыпи. Отсутствие адекватной реакции на антипиретики должно было насторожить врачей в отношении риска развития генерализованной бактериальной инфекции, однако этого не произошло, что привело к отсроченной госпитализации. Не исключено, что фатальность была предопределена, но шанс на положительный исход, безусловно, был бы больше в случае своевременно начатой терапии. В обоих случаях, учитывая наличие синдрома Уотерхауза-Фридериксена, летальный исход был бы неизбежен в первые 24-48 часов, однако включение методов экстракорпоральной терапии позволило добиться стабилизации гемодинамических показателей через сутки от начала ее проведения. Удаление основного патогенетического звена ГМИ – липополисахарида, запускающего каскад патологических реакций и являющегося причиной шока, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности с подключением в комплекс терапии РМХ - абсорбции позволило снизить риск летального исхода. По нашему мнению, включение РМХ-абсорбции в комплекс терапии целесообразно включать в максимально ранние сроки от начала заболевания, удаление эндотоксина из кровотока на ранних стадиях болезни способствует уменьшению выраженности патологических реакций и улучшению исходов. В

первом случае методы ПГДФ были начаты в первые часы от поступления ребенка в ОРИТ, что позволило добиться кратковременного улучшения гемодинамических показателей, сорбция липополисахарида была начата только на 4 и 5-е сутки и не позволила в отсутствии хирургической санации массивных зон некрозов стабилизировать состояние мальчика в дальнейшем. Применение РМХ - адсорбции у второго ребенка через 12 часов от момента госпитализации позволило стабилизировать гемодинамические показатели, обеспечив возможность проведения хирургических операций и, в результате, сохранить жизнь.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение методов экстракорпоральной гемокоррекции с включением РМХ-адсорбции при уровне эндотоксина в крови более 0,6 у.е (по тесту ЕАА) в составе комплексной этиопатогенетической терапии при ГФМИ крайней степени тяжести, помогают сохранить жизнь пациентам, считавшихся ранее медикаментозно инкурабельными. Хирургическое лечение у данной когорты пациентов, как правило, является необходимым в связи с невозможностью восстановления кровообращения в дистальных отделах конечностей.

Т.о. результаты, полученные при анализе терапии детей с ГМ свидетельствуют о необходимости пересмотра некоторых подходов к терапии ГМ. Полученные результаты ставят под сомнение целесообразность догоспитального введения КС и АБ у детей с ГМ не менингококковой этиологии в условиях мегаполиса, при возможной экстренной транспортировки пациента в профильный стационар. Большое число НЯ, связанных с использованием при ГМ высоких доз АБП, обосновывает необходимость определения критериев для минимизации продолжительности терапии, в особенности в случаях затяжной нормализации ЦСЖ, не связанной с ИКО. Результаты, полученные при уточнении патогенеза ИКО при ГМ, свидетельствующие об эндотелиальной недостаточности и коагулологических нарушениях у всех детей с ГМ, значимости выраженности интоксикационных процессов обосновывают целесообразность включения в состав патогенетической терапии препаратов, обладающих эндотелийпротективным и антитромботическим и

дезинтоксикационным эффектами, способствующим сокращению основных патологических синдромов. 3-х кратное снижение летальности в когорте детей с ГМ, осложненным рефрактерным СШ, при включении в состав патогенетической терапии методов экстракорпоральной гемокоррекции с включением РМХ-абсорбции, обосновывает целесообразность распространения данного метода в стационарах, занимающихся лечением детей с ГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть ГМ, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений обосновывает актуальность проблемы ГМ вне зависимости от уровня заболеваемости, диктует необходимость изучения клинико-патогенетических особенностей для совершенствования диагностической и терапевтической тактики. Актуальность изучения проблемы связана и с высокой вероятностью подъема заболеваемости МИ в ближайшие годы, связанной с характерными закономерностями эпидемического процесса.

Эпидемиологические особенности ГМ изучены на основании анализа 1789 случаев заболевания у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в ДНКЦИБ в период 1990-2017 гг. С учетом того, что в ДНКЦИБ госпитализируется более 95% детей с острыми нейроинфекциями из Санкт-Петербурга и Ленинградской области, данные, анализируемые в диссертационном исследовании, отражают, состояние проблемы ГМ у детей в данных регионах.

Проведенный в ходе исследования анализ показал трехкратное снижение заболеваемости ГМ у детей в период с 1990 по 2017 годы, при доминировании во все годы, трех основных возбудителей *N.meningitidis*, *H.influenzae* *Str.pneumoniae* (76,5% от общего числа ГМ, 98,8% от числа этиологически верифицированных). Доля ММ (ММ и смешанные формы ГФМИ) в общей структуре ГМ за рассматриваемый период составила $47,8 \pm 9,6\%$, с колебаниями от 38% (2011г) до 68% (2016г). Анализ динамики серогрупповой структуры менингококков, выделенных от больных ГФМИ за последние 20 лет показал, что при сохраняющемся доминировании NMB, к настоящему времени наблюдается более чем десятикратный рост NMW по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия; на 2017 год доля NMW в структуре ГФМИ составила 19,4%, NMB 50,0%, NMC-16,7%, NM н/у -13,9%. Рост с 2016 года в Санкт-Петербурге числа ММ, вызванных гиперинвазивными штаммами NMW (сиквенс тип C11), согласуется с данными московских и зарубежных коллег о практически повсеместном росте частоты случаев заболеваний, вызванных гиперинвазивными NMW C11 [45, 56,

72, 149, 153, 247, 253, 260, 369] Учитывая эпидемиологические особенности МИ с характерными подъемами заболеваемости каждые 20-лет, существует вероятность очередного роста ГФМИ, связанного с накоплением NMW C11.

Соотношение пневмококковых и гемофильных менингитов в структуре ГМ варьировало в разные годы с преобладанием то ПМ ($10,5 \pm 6,9\%$; 0-28%), то HibM ($18,7 \pm 7,9\%$; 4,8-34%). ГМ иной этиологии регистрировались в единичных случаях (*Staphylococcus aureus* - в 10, *Streptococcus c/g B* - в 4-х случаях и по одному эпизоду ГМ, обусловленных *E.coli*, *Lysteria monocytogenes* и *Kl.pneumoniae*), составив 1,4% от всех ГМ, что вполне объяснимо, учитывая, что в ДНКЦИБ не госпитализируются дети первых 4-х недель жизни, а именно в неонатальном периоде основной причиной сепсиса и ГМ являются данные возбудители. Доля заболеваний с не верифицированной этиологией варьировала от 8,9 до 39,6%, составив $21,9 \pm 9,8\%$. Столь значительные колебания в количестве не расшифрованных случаев ГМ сложно объяснить однозначно. Можно предположить, что одна из причин низкой верификации связана с использованием до проведения бактериологического обследования антибактериальной терапии, другой причиной могло быть отсутствие необходимых для диагностики тест-систем (RAL), как это наблюдалось в начале 90-х годов прошлого столетия. С обязательным введением в стандарт обследования в ДНКЦИБ с 2009 года методов молекулярной диагностики (ПЦР ЦСЖ и крови) количество этиологически не верифицированных ГМ не превышает 10%.

Проведенные исследования показали, что на фоне снижения заболеваемости, летальность при ГМ остается высокой без тенденции к снижению. Общая летальность от ГМ у детей за период 1990-2017гг. составила $8,0 \pm 4,6\%$, при ПМ - $11,6 \pm 8,2\%$ и МНЭ - $11,1 \pm 7,3\%$, при HibM - $4,1 \pm 2,6\%$. В ходе исследования установлено, что этиологическая структура летальных исходов ГМ в последние 10 лет значительно изменилась - на фоне отсутствия с 2009 года, летальных исходов от гемофильных менингитов и 3-х кратного снижения этиологически не расшифрованных менингитов, резко возрасла доля летальных случаев, вызванных *N.meningitidis* ($62,5\%$ vs $38,5\%$, $p < 0,05$) и *S.pnumoniae* (25% vs

12,8, $p < 0,05$). Подобные изменения в структуре летальности могут быть объяснимы более широким, чем в 90-х и начале 2000х годов, охватом прививками против гемофильной инфекции детей в Санкт-Петербурге, изменением подходов к эмпирической терапии ГМ (стартовым применением АБ широкого спектра, активных против различных гемофилов, в т.ч. обладающей лактамазной активностью), внедрением методов ПЦР в диагностику ГМ, позволяющих установить этиологию ранее не верифицируемых случаев, увеличивая когорты ММ и ПМ.

Данные полученные при анализе возрастной структуры детей с ГМ согласуются с результатами зарубежных и российских исследователей: в целом, среди заболевших доминировали дошкольники на долю которых пришлось 80,1%, (от 1 мес до 1 года – 31,4%, от 1 до 3-х лет- 28,7%, от 3х до 6 лет 20,0%), дети младшего и среднего школьного возраста составили 11,8%, подростки - 8.1% от общего числа случаев ГМ. При сопоставлении возраста детей с конкретной этиологией ГМ было выявлено, что при ММ максимум - 64% составили дети до 3-х лет, при НibМ доминировали дети в возрасте 1-3 лет - 41,3%, основную часть пациентов с ПМ была представлена детьми первого года жизни - 52,7%, ПрМ в 88,2% диагностировали у пациентов первых месяцев жизни. МНЭ регистрировали во всех возрастных группах без достоверного превалирования в какой-либо из них. В гендорном отношении преобладали мальчики, с наибольшим доминированием при ММ, ПМ и МНЭ, соответственно: 2:1, 2,3:1, 1,9:1 и в меньшей степени при ГМ – 1,3:1, что согласуется с данными коллег разных стран [45, 46, 104, 144, 147, 163, 166, 193, 207,243].

В ходе проведенного исследования установлено, что различные отягощения преморбидного фона, связанные с перинатальной патологией, перенесенной за 3-10 дней до ГМ ОРВИ, наличием воспалительных заболеваний в ЛОР органах отмечались преимущественно при ГМ не менингококковой этиологии. (32,6% детей с Нib-М, 29,1% с ПМ, 39,1% с МНЭ vs 18,6% при ММ).

В ходе проведенного анализа было выявлено, что при наличии общих для всех ГМ сочетания синдромов (общееинфекционного, общемозгового,

менингеального), выявлялись особенности в зависимости от этиологии ГМ и возраста ребенка. Острейшее начало на фоне клинического здоровья отмечалось у подавляющего большинства детей с ММ и МНЭ (80,4%, 68%, соответственно), тогда как при HibM и ПМ чаще имело место подострое начало на фоне переносимого ОРВИ (соответственно в 52,8 и 64,4% случаев). Обязательным симптомом при всех случаях ГМ у детей вне зависимости от этиологии являлось наличие диссомнии (беспокойный сон, бессоница, повышенная сонливость в дневное время). Изменение уровня сознания (от возбуждения до комы) достоверно чаще отмечалось при ПМ (67,8%) по сравнению с ММ и МНЭ (соответственно 36,0%, 42,0%; $p < 0,05$). Рвота в дебюте заболевания была более характерна для ММ (73,0%) и ГМ (67,7%) по сравнению с ПМ (55,8%) и МНЭ (59,9%). Геморрагическая сыпь наблюдалась у подавляющего большинства детей с ММ (75,9%), однако не исключала ГМ иной этиологии, учитывая ее наличие в 16,1% случаев при HibM и в 18,1% при ПМ. Менингеальные симптомы при поступлении в клинику, отчетливо выявлялись у большинства детей с HibM и ПМ (соответственно в 88,1% и 83,9%), реже при МНЭ (67,1%) и ММ (41,9%). В ходе проведенного исследования не было выявлено корреляции между выраженностью менингеальных симптомов, величиной плеоцитоза и тяжестью ГМ: у большей части детей раннего возраста, поступающих в коме, с признаками дислокационного синдрома, менингеальные симптомы не выявлялись вовсе либо были выражены незначительно, в то же время, отчетливая менингеальная симптоматика определялась при незначительном плеоцитозе у пациентов с ММ, осложненного септическим шоком. Судороги в дебюте заболевания отмечались в 10,5% случаев от общего числа больных с ГМ, с значительным преобладанием среди пациентов с ПМ (28,1% vs 8,6% при ММ, 12,3% при Hib-M, 5,2% при МНЭ, от числа пациентов с соответствующей этиологией ГМ). Анализ особенностей судорог у детей с ГМ показал, что по структуре в 38,1% случаев имели место простые фебрильные судороги, в 61,9% возникновение пароксизмов было связано с интракраниальными осложнениями и приступы характеризовались наличием фокального компонента и/или принимали статусное течение. Гемодинамические

нарушения связанные с развитием СШ диагностировали у 20,2% детей с ММ; при ПМ острое нарушение гемодинамики в 31,1% возникало при нарушении центральной регуляции на фоне дислокации мозговых структур при прогрессировании ОНГМ.

Исследования показали, что средние сроки поступления детей в стационар составили: $1,8 \pm 0,4$ суток при ММ, $2,4 \pm 0,6$ при Ниб-М; $3,0 \pm 0,8$ при ПМ, $3,0 \pm 0,5$ при МНЭ. В ходе проведенных исследований было установлено, что отсроченная госпитализация детей с ГМ не столько влияла на неблагоприятный исход заболевания ($\phi=0,211$), сколько на его осложненное течение ($\phi=0,25$), особенно при МНЭ ($\phi=0,33$) и ПМ ($\phi=0,44$). При ММ не прослеживалась связь ни с исходом, ни с течением ГМ, что вероятно можно объяснить клиническими особенностями - более стремительным, чем при ГМ другой этиологии нарастанием симптоматики и наличием геморрагической сыпи, позволяющих заподозрить ГФМИ, у большинства детей в первые сутки от начала заболевания как при осложненном, так и при неосложненном течении. Благодаря проведенному анализу установлено, что, помимо сроков поступления, осложненному течению ГМ способствовала первичная госпитализация в непрофильные стационары; 20,5% детей первоначально госпитализировались не по профилю заболевания, что приводило к задержке на $2,6 \pm 1,8$ суток начала адекватной терапии (до поступления в ДНКЦБ). 17% ($n=305$) детей с ГМ тяжелой и крайне-тяжелой степенью тяжести переводились из ЦРБ Ленинградской области на $4,6 \pm 1,8$ сутки от начала терапии. Резкое ухудшение состояния, связанное с нарастанием ВЧГ и/или углублением гемодинамических нарушений происходило в 34% случаях переводов детей из областных стационаров. Нельзя исключить, что ухудшение состояния детей с ГМ происходило вследствие недооценки риска развития критического состояния, когда пациентов с нестабильной гемодинамикой и/или нарастающей ВЧГ транспортировали из отдаленных районов Ленинградской области без обеспечения ИВЛ и необходимой гемодинамической поддержки.

В результате проведенного анализа было выявлено, что более 60% ГМ у детей имело тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести. Наибольшая доля заболеваний, характеризующихся крайней степенью тяжести, наблюдалась при ПМ (35,7% от всех случаев, вызванных *Str.pneumoniae*), тяжелой степени при HibM и МНЭ (соответственно 47,7 и 58,8%). Осложненное течение, связанное с развитием ИКО отмечалась в 44% случаев ГМ. Установлено, что у детей с осложненным течением ГМ в дебюте заболевания, в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов был достоверно ниже, чем при неосложненном ($14,6 \pm 5,2$ vs $18,9 \pm 8,37$, $p < 0,001$); в ЦСЖ на 1-2 сутки от поступления в стационар – показатели плеоцитоза и уровень глюкозы ниже, чем при неосложненном течении (соответственно: цитоз 7067 ± 4025 vs 9029 ± 8102 .10⁹/л, $p = 0,018$; глюкоза - $2,2 \pm 1,2$ vs $2,8 \pm 1,5$ ммоль/л, $p = 0,008$). Клинико-лабораторное подтверждение активации персистирующей герпес-вирусной инфекции выявляли у 32% пациентов с тяжелой и крайней степени тяжести ГМ.

Проведенные исследования сроков купирования общемозгового, менингеального, общеинфекционного синдромов, нормализации показателей клинического анализа крови, СРБ, ЦСЖ у 380 детей в зависимости от течения менингита (осложненное/неосложненное), показали, что вне зависимости от этиологии заболевания, осложненное течение сопровождалось пролонгированным сохранением основных патологических клинико-лабораторных синдромов.

Изучение особенностей течения 141 случая ГМ с летальным исходом, показало, что в 84,4% случаев, закончившихся летально, состояние детей на момент поступления в ДНКЦИБ расценивалось как крайне-тяжелое, в 14,1% случаев больные поступали в терминальном состоянии с отсутствием пульса на периферических сосудах, гипостазами, без сознания. В 14% случаев (при ПМ и МНЭ) у детей, состояние которых при поступлении расценивалось, как средней тяжести, резкое ухудшение наступало в первые сутки от момента госпитализации со стремительным развитием ОГМ, дислокационного синдрома. Предиктором неблагоприятного течения заболевания являлась лейкопения, выявляемая на момент госпитализации в 52,6% случаев ММ, 47,4% ПМ, 37,5% HibM, 34,3%

МНЭ. Причиной летальных исходов при ГФМИ в подавляющем большинстве случаев являлось развитие рефрактерного септического шока ($n=63/92,6\%$), при менингитах иной этиологии – ОГМ, дислокационный синдром ($n=69/94,5\%$). Максимальная досуточная летальность наблюдалась при ММ (38,6%), тогда как при HibM летальных исходов, в первые сутки, не было. Длительность госпитального периода, при наступлении летального исхода в более поздние сроки составил: для ГФМИ- $3,1\pm 1,7$, при ПМ $10,1\pm 9,1$, при HibM - $6,6\pm 5,3$, при МНЭ- $11\pm 7,1$ суток. Проведенный анализ летальных случаев от ГМ показал, что только в 29,8% ($n=42$) случаев фатальность исхода практически была предопределена изначально: симптоматика развивалась настолько стремительно, что даже при обращении родителей за медицинской помощью в первые часы от появления симптоматики и проведении всего комплекса реанимационных мероприятий не удавалось избежать смерти больного. В 75% случаев ГМ с летальным исходом не менингококковой этиологии госпитализация осуществлялась на $3,2\pm 1,1$ сутки, что было связано как с поздним вызовом врача родителями, так и недооценкой тяжести состояния и неправильной трактовкой диагноза при первичном осмотре врачами догоспитальной службы. Развитие необратимой полиорганной недостаточности при отсроченной госпитализации приводило к неэффективности проводимых в стационаре терапевтических мероприятий.

В ходе данного исследования проведен анализ частоты и характера интракраниальных осложнений (ИКО) у 895 детей с ГМ различной этиологии. Установлено, что ИКО имели место в 50,5% случаев ($n=452$) наибольшее количество ИКО (51,4% vs 15,7%; $p<0,005$) возникает при ГМ не менингококковой этиологии. ОГМ, энцефалит осложняет течение ПМ, субдуральный выпот развивается достоверно чаще при гемофильных менингитах (63,2% vs 15,2-43,5%; $p<0,05$). Статистически значимых различий в частоте возникновения инсульта между ПМ и Hib-M не получено, однако по сравнению с ГМ иной этиологии, данное осложнение регистрировалось достоверно чаще.

Проведенный анализ показал, что наиболее часто интракраниальные осложнения развивались у детей первых лет жизни (68%). Развитие вендрикулита, окклюзионной гидроцефалии, СДВ диагностировали только у детей до 3-х лет, СНТ достоверно чаще у больных 1-6 лет по сравнению с детьми до года и школьниками (соответственно 80,5% vs 16,7% и 5,6%; $p < 0,05$).

Анализ сроков выявления неврологических осложнений от начала ГМ показал, что ОГМ диагностируется в первые 1-2 суток, достоверно раньше при ММ и НибМ ($p < 0,005$), развитие энцефалита, эпендиматита, вендрикулита также отмечается в первые трое суток без статистически значимых различий в сроках в зависимости от этиологии. Наиболее раннее появление признаков СДВ характерно для ММ - $5,2 \pm 1,1$ д.б. vs $6,6 \pm 0,8$ - $7,9 \pm 0,9$ д.б. с другими ГМ ($p < 0,005$). Проявления СНТ при ММ, ПМ, МНЭ диагностируют, в среднем, на 5-6 д.б., при НибМ – на второй неделе болезни.

При анализе клинических проявлений ИКО установлено, что при имеющейся схожести клинических проявлений различных по морфологическому субстрату осложнениях, судороги, глубокая степень нарушения сознания (сопор, кома), гемипарезы, гиперкинезы, энцефалите, вендрикулите достоверно чаще наблюдались при инсульте, чем при прочих ИКО, при СНТ достоверно чаще (83,3% vs 19,8-57,1%) наблюдалась атаксия. По данным лабораторных обследований в первые дни болезни достоверные отличия от неосложненного течения ГМ наблюдалось только при вендрикулите, для которого характерным было наличие в гемограмме лейкопении, а в ЦСЖ более низких показателей плеоцитоза, чем при неосложненном течении ГМ и других ИКО. Отличия в лабораторных показателях между осложненным течением ГМ и при наличии ИКО выявлялась при контрольном исследовании ЦСЖ на 7-12 д.б.: при энцефалите, эмпиеме и вендрикулите показатели плеоцитоза были выше в 4-6 раз, чем при ГМ без ИКО, а уровни глюкозы в ЦСЖ при вендрикулите, эмпиеме и СНТ при контрольном исследовании также были ниже, чем у пациентов без ИКО.

В доклинической стадии выявление неврологических осложнений не возможно без использования методов нейровизуализационной и функциональной диагностики, что особенно актуально для детей раннего возраста и медикаментозно седатированных пациентов, находящихся на ИВЛ. Диагноз эпендиматита, развивающегося в среднем на $1,8 \pm 0,7$ сутки ГМ, выставялся только на основании НСГ исследований; СНТ, риск развития которой существует с первых дней ГМ - после проведения АСВП и/или ОЭА.

В ходе проведенного анализа было установлено, что одним из наиболее частых интракраниальных осложнений, обуславливающих тяжесть ГМ являлся отек головного мозга (28,1%), развитие которого наблюдали при ПМ (67,5%) и Hib-M (43,5%) достоверно чаще по сравнению с ММ (15,2%) и МНЭ (24,8%), (ММ vs ПМ, МНЭ vs ПМ: $p < 0,005$; МНЭ vs ГМ: $p < 0,05$ для; ГМ vs ПМ, ММ vs МНЭ: $p > 0,05$). Установлена сопряженность ОГМ с изменения уровня сознания ($\phi = 0,746$): на момент поступления в стационар сомнолентное сознание (13-14) ШКГ отмечалось у 30% пациентов, сопор у 58%, кома у 12 % детей с диагностированным ОГМ. В ходе работы установлено, что другим прогностически значимым симптомом, сопряженным с ОГМ являлось развитие судорог на догоспитальном ($\phi = 0,246$) и, в особенности, на стационарном ($\phi = 0,56$) этапах, помимо этого было выявлено наличие связи ОГМ с активацией герпес-вирусных инфекций ($\phi = 0,5$), что вероятно связано, как с нарушением нейроиммунной регуляции на фоне ОГМ, так и возникающим вторичным иммунодефицитом на фоне тяжелой генерализованной бактериальной инфекции, и согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов [53, 56, 85, 185, 364, 383].

Исследование аутопсийного материала 101 случая с летальным исходом показали, что признаки ОГМ выявляются в 100%, однако при количественном морфометрическом анализе отека головного мозга у 20 умерших было установлено, что степень выраженности ОГМ при интракраниальной ($n=8$ ОГМ; СПОН) причине смерти была достоверно выше, чем при экстракраниальной ($n=12$ СШ, СПОН), соответственно $7,6 \pm 1,6\%$ vs $2,5 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$. Исследование

показало, что использование метода количественного морфометрического анализа отека головного мозга, основанного на оценке относительной площади не занятой гистологическими структурами мозговой ткани I-V слоев больших полушарий и стволовой части головного мозга в гистологических срезах, способствует объективизации в определении танотогенеза при ГМ.

Частота развития СДВ при ГМ у детей составила 30,6%. Проведенные исследования выявили наличие обратной линейной корреляции развития СДВ с возрастом пациентов ($r = -0,452$). В 87% случаев СДВ возникали у детей до 3-х летнего возраста, в единичных случаях у детей 3-6 лет. Выявленная в ходе проведенного анализа связь между развитием СДВ с наличием ОГМ ($\varphi = 0,302$) позволяет рассматривать ОГМ в дебюте менингита в качестве прогностического фактора риска последующего формирования СДВ. Подобную связь, отчасти, можно объяснить последствием активной противоотечной терапии (применение осмо- и салуретиков) на фоне нарушенной эластичности мозговой ткани, несостоятельности барьерных функций мозговых оболочек при сохраняющемся интратекальном воспалении. Средние размеры СДВ составили $6,5 \pm 1$ мм (5-8мм). В 2/3 случаев наблюдали подострое нарастание размеров СДВ, которые у 58% детей формировались с 2-х сторон в лобно-теменно-височных областях, с крайне редкой локализацией в иных зонах. Наиболее частыми клиническими симптомами СДВ при размерах выпота более 0,6 см, являлись позиционность головы с поворотом в сторону выпота (15%) наличие анизорефлексии, и асимметрии мышечного тонуса (37,7%). При нарастании диастаза между костями черепа и мозгом (ДКМ) со сдавлением гомолатерального бокового желудочка, при неврологическом осмотре у 11% детей, выявлялся явный гемипарез на контролатеральной выпоту стороне, в 2,2% отмечалось развитие фокальных судорог. Учитывая угрозу развития дислокационного синдрома, осуществлялось совместное ведение пациентов с нейрохирургами, в 1% случаев – дренирование СДП.

Частота развития эмпиемы составила 0,5%. Субдуральное скопление, выявляемое при НСГ у 7 детей (HibM-5, МНЭ-2), изначально расценивалось как

СДВ. Субфебрилитет с периодическими «подскоками» температуры тела до фебрильных цифр (преимущественно в вечернее и ночное время), длительное сохранение высокого уровня СРБ при снижении показателей ПКТ и отсутствие нормализации клеточного состава ЦСЖ с сохранением протеинрахии ($1,2 \pm 0,4$ г/л) являлись основными клинико-лабораторными признаками развивающегося осложнения. Во всех случаях диагностированной эмпиемы пациенты переводились в отделения нейрохирургического профиля, для хирургической санации гнойных очагов.

Развитие энцефалита, подтвержденное нейровизуализационными методами диагностировали у 4,9% (n=44) случаев от общего числа ГМ (7,1% в структуре ИКО). Изолированно в качестве самостоятельного осложнения у больных, находившихся под нашим наблюдением, диагноз энцефалита не выставлялся. У 25 детей с ГМ (56,3% от числа пациентов с энцефалитом) в возрасте до 2-х лет при НСГ в паренхиме головного мозга выявлялись различные по размеру и локализации гиперэхогенные очаги неправильной формы, деформация рисунка борозд и извилин. Клинический диагноз менингоэнцефалита устанавливался втрое чаще (17,9%), чем верифицированный с помощью нейровизуализационных методов. Нельзя исключить, что в ряде случаев имела место гипердиагностика, в связи с отсутствием возможности проведения экспертных нейроимиджевых исследований у всех пациентов, а стойкая неврологическая симптоматика была связана не столько и не только с развитием энцефалита, сколько с поражением церебральных сосудов.

Проведенные исследования показали, что на фоне возникающего поражения церебральных сосудов, у 2% детей (преимущественно в возрасте до 3-х лет-72,7%) отмечалось развитие инсульта, в большинстве случаев ишемического характера (94,4%), чаще на фоне ГМ, вызванных *H.influenzae* и *Str.pneumoniae*. Результатом проведенного анализа особенностей клинических проявлений ГМ у детей явилось выявление связи ОГМ ($\phi=0,46$), судорог на догоспитальном этапе ($\phi=0,40$) и в стационаре ($\phi=0,6$) с наличием церебрального инсульта. В клинической картине у детей раннего возраста превалировали общемозговые

нарушения, ОГМ на фоне которых отмечалось развитие фокальных судорог на $3,4 \pm 2,5$ сутки от появления первых симптомов заболевания. Тромбоз венозных синусов прижизненно был диагностирован в единичных случаях (0,03%) после проведения КТ головного мозга. В 2-х из 3-х случаев у детей первых месяцев жизни диагностировали тромбоз саггитального синуса, клиническая картина которого характеризовалась сочетанием фебрильной лихорадки, нарушением сна, отсутствие пульсации большого родничка, кровотока в проекции синуса при ТКДГ.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, выявили значительно меньшую частоту инсультов и венозных тромбозов по сравнению с данными, приводимыми для детей неонатального периода и взрослых при ГМ. Одно из объяснений подобных расхождений – наличие объективных факторов, провоцирующих цереброваскулярные нарушения, связанных с более частыми коагулологическими нарушениями у детей первых недель жизни и наличием тяжелой коморбидной патологии, атеросклеротических изменений в церебральных сосудах у пациентов старших возрастных групп. С другой стороны, невысокий процент подобных нарушений в данном исследовании может быть связан с тем, что учитывались только случаи, подтвержденные нейровизуализационно, тогда как в ряде публикаций, касающихся взрослых пациентов, диагноз инсульта часто базировался только на клинической симптоматике и не сопровождался изменениями на КТ [349]. В настоящее время общепризнанным диагностическим критерием для постановки диагноза и уточнения характера инсульта являются методы МРТ с обязательным проведением МР-ангиографии; можно предположить, что при обследовании всех пациентов с тяжелыми и крайне-тяжелыми формами ГМ частота выявления инсультов была бы значительно выше, однако в данном исследовании такая возможность отсутствовала.

Среди редких ИКО, выявленных в ходе проводимой работы, венитрикулит диагностировали у 1% детей (все младше 2-х лет), более, чем в половине случаев

(55,5%) развитие данного ИКО возникало на фоне грубой органической патологией ЦНС. Анализ сопряженности клинических проявлений с наличием венрикулита выявил связь с недостаточностью черепных нервов ($\phi=0,358$), однако значимость данной связи для диагностики венрикулита представляется сомнительной в связи с малым числом наблюдений и наличием предшествующего органического заболевания ЦНС у большинства детей.

Развитие окклюзионной гидроцефалии диагностировали в единичных случаях (0,6%) при ПМ и МНЭ чаще (66,6%) после предшествующего венрикулита. Во всех случаях отмечалась формирование окклюзии на уровне сильвиева водопровода; осложнение диагностировалось на субклинической стадии; при выявлении изменений на НСГ пациенты переводились в нейрохирургические отделения для проведения венрикулоперитонеального шунтирования.

Нарушения слуха выявляли в 6,3% случаев достоверно чаще при менингитах не менингококковой этиологии (4,7% при HibM, 10,4% при ПМ, 5,5% при МНЭ vs 1,7% при MM ($p \geq 0,05$ ГМ vs MM; $p < 0,05$ МНЭ vs MM; $p < 0,005$ ПМ vs MM). Развитие тяжелой 2-х сторонней СНТ III-IV степени диагностировали в 2,2%, что несколько ниже, чем в данных, приводимых Jusot с коллегами- 4-10%. Подобные расхождения можно объяснить относительно меньшей долей, вошедших в анализ пневмококковых менингитов, для которых характерны наиболее частые и тяжелые слуховые нарушения 14-32% [Holthausen H., 2017; Lucas MJ, et al 2016, Jusot JF et al.2013]. Среди больных с СНТ дети до года составили 25% (n=9), 1-3 лет – 36,1% (n=13); 3-5 лет 22,2% (n=8), старше 5 лет – 16,7% (n=6). Средние сроки выявления СНТ составили $6,2 \pm 3,1$, однако в одном случае MM у ребенка 13 лет СНТ развилась в первые сутки заболевания, у 2-х детей с HibM (2,5 и 3 лет), спустя месяц после перенесенного ГМ. Проведенный анализ выявил наличие обратной связи ($r=-0,336$) развития СНТ с возрастом: дети до 3-х лет составили 61,1%; 3-5 лет 22,2%, старше 5 лет – 16,7%. Установлена сопряженность СНТ с переносимым накануне (3-10 суток) ГМ ОРЗ ($\phi=0,372$),

судорогами на госпитальном этапе ($\phi=0,551$). Средние уровни белка в ЦСЖ у больных с СНТ превышали таковые в группе ГМ в целом, составляя $2,54 \pm 0,92$ г/л, уровни глюкозы, напротив, были несколько ниже - $2,1 \pm 0,7$ ммоль/л. В 55,5% ($n=20$) диагностировали развитие СНТ III-IV степени с 2-х сторон; в 5,5% - нарушение слуха центрального генеза - поражение путей слухового анализатора, связанные с формированием грубого органического дефекта в мозговых структурах после перенесенного ишемического инсульта. В 91,6% случаев ($n=33$) аудиометрически выявлялась чисто сенсоневральное поражение вероятнее всего вследствие непосредственного поражения клеток Кортиева органа; у одного ребенка (2,8%) диагностирован смешанный тип нарушения слуха – СНТ + кондуктивная тугоухость на фоне секреторного отита и хронического аденоидита.

Проведенный анализ исходов гнойных менингитов у 895 детей показал, что к моменту выписки из стационара, в целом, в 50% случаев отмечалось наличие какого либо психо-неврологического дефицита. Исходы оценивались не по наличию конкретного неврологического дефицита или когнитивного нарушения, а по способности ребенка к социализации и обучению в соответствии с возрастом по шкале исходов гнойных менингитов, предложенной в данной работе. К моменту выписки из стационара легкие остаточные явления (I балл-ШИГМ) втрое чаще отмечались при осложненном течении ГМ (68,8% vs 28,4%), грубый психо-неврологический дефицит (III-IV балла по ШИГМ) наблюдался только у детей имевших ИКО (1% в целом, 2% при осложненном течении ГМ). Летальность (Vбаллов по ШИГМ) при осложненном течении ГМ была вдвое выше, чем в целом при ГМ (7,3% vs 14,6, $p<0,05$). Полученные в ходе исследования данные согласуются с данными литературы – неврологический дефицит к моменту выписки из стационара проявлялся преимущественно астено-невротической симптоматикой - повышенной тревожностью, нарушением сна, плаксивостью, вегетативной лабильностью [182, 332].

Отдаленные исходы ГМ изучены при диспансерном наблюдении за 142 детьми, перенесшими ГМ в возрасте от 1 мес. до 3-х лет (ММ-65; НибМ-35 ПМ-4; МНЭ-38). У 54,9% детей ($n=78$), вошедших в исследование, к моменту выписки

из стационара не выявлялся какого-либо дефицита в психо-неврологическом статусе; в 34,5% случаев (n=49), исход по ШИГМ оценивался в I балл (наличие легкого двигательного дефицита, в виде лобно-мозжечковой атаксии, мышечной гипотонии, асимметрии мышечного тонуса, анизорефлексии без значимого влияния на моторную активность ребенка). Неврозоподобные состояния наиболее часто проявлялись диссомнией (нарушение циклов сна-бодрствования у младенцев, частыми ночными просыпаниями), негативными поведенческими реакциями. У 9 пациентов (6,3%) исход по ШИГМ оценивался в II балла: у 7-х выявлялись проявления СНТ 2-4 степени, требующие сурдологической коррекции (в 2-х случаях – проведения кохлеарной имплантации), 2-е детей требовали постоянного приема антиконвульсантов в связи с сформировавшейся симптоматической эпилепсией. Грубые неврологические нарушения (III балла по ШИГМ) отмечались у 7 детей (4,9%). Симптоматика была представлена спастико-гиперкинетическим синдромом, грубым спастическим гемипарезом, резистентными к терапии эпилептическими приступами. Проведенный анализ связи исходов ГМ с конкретным ИКО показал, что формирование стойкого психо-неврологического дефицита в исходе возникает во всех случаях развития в остром периоде ГМ инсульта либо энцефалита. При обследовании детей через год после ГМ доля здоровых пациентов после неосложненного ГМ достоверно больше, чем в случаях с ОГМ и СДВ (соответственно 96,6% vs 51,3%, 80,8%, $p < 0,05$), однако к школе, данные различия исчезают (88,2% vs 76,6%, 76,9%, $p > 0,1$), не получено и статистически значимых отличий в частоте легкого неврологического дефицита (I балл ШИГМ). Результаты полученные в ходе проведенного исследования отличаются от данных, приводимых зарубежными коллегами, согласно которым у 30-45% детей, перенесших ГМ, в отдаленном периоде отмечаются поведенческие и/или интеллектуальные нарушения [241, 250, 273, 337, 343, 389]. В ходе анализа установлено, что к 6-7 летнему возрасту, в целом, 89,1% детей здоровы либо имеют легкий неврологический дефицит, не влияющий на социализацию и способность к обучению; частота поведенческих нарушений, связанных с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, эпилепсии, неврозов,

диэнцефальных дисфункций не превышала частоту в популяции детей данного возраста, однако при этом отмечалась достоверно большая частота тяжелых речевых расстройств (2,2% vs 0,1%) и СНТ (4,2% vs 1-3,7%) [30, 33, 58, 337].

В целом, катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими ГМ в раннем детстве, показало, что даже у детей, клинически здоровых к моменту выписки из стационара, исключить вероятность последующих нарушений психоречевого развития, в силу объективных обстоятельств, связанных с особенностями раннего возраста, было невозможно. В связи с результатами, полученными при анализе отдаленных исходов ГМ у детей, представляется необходимым рекомендовать обязательный диспансерный учет не менее 3-х лет всем детям, перенесшим ГМ в раннем возрасте, независимо от исхода на момент выздоровления с проведением плановых осмотров не только невролога, но и логопеда-дефектолога для своевременного выявления и коррекции речевых нарушений.

Своевременная диагностика интракраниальных осложнений ГМ - необходимое условие для проведения адекватной терапии. Современные нейровизуализационные и функциональные методы диагностики позволяют оценивать структурные и функциональные изменения в различных нервных образованиях, однако сложность диагностики ИКО при ГМ заключается в невозможности использования инвазивных методик (мониторинг ВЧГ), нейровизуализации экспертного класса у пациентов, находящихся в критическом состоянии. В ходе исследования проведен анализ результатов нейросонографического исследования 493 детей с ГМ, данных экспертных методов нейровизуализации (МРТ-n=31;КТ-n=53). Проведенные исследования показали значимость методов нейровизуализации для диагностики ИКО ГМ. В качестве скринингового метода диагностики ИКО и средства мониторинга интракраниальной ситуации при ГМ использовалась НСГ, позволяющая эффективно выявлять ИКО у 75% пациентов. В 83,4% случаев проводилось только НСГ обследование. Полученные в ходе работы данные сопоставимы с

данными литературы о возможности более эффективного, чем у взрослых применении методов НСГ для диагностики отека головного мозга, дислокационного синдрома, очагового поражения паренхимы головного мозга, инсультов, изменения состояния ликворопроводящих путей [14, 38, 209, 210, 223,237]. Благодаря НСГ мониторингу у детей с ГМ показано, что нормализация НСГ структуры САП может не совпадать по времени с клинико-лабораторным выздоровлением от ГМ, в особенности у детей, у которых выявляются НСГ признаки кистозно-слипчивых изменений в мягкой и арахноидальной оболочках головного мозга, приобретающих форму «пчелиных сот» (11%). Кистозно-слипчивые изменения в оболочках сохранялись и после санации ЦСЖ. НСГ-мониторинг за реконвалесцентами (n=44) показал, что полное восстановление структуры САП происходит в сроки от 1 до 11 месяцев ($95,3 \pm 18,4$ дней). Возникновение подобных изменений в оболочках вероятно объясняется закупоркой гнойным экссудатом и фибрином ликворных каналов и субарахноидальных ячеек САП. Отсутствие нормализации УЗ-картины к моменту выписки пациентов из стационара обосновывает необходимость проведения контрольных обследований в амбулаторных условиях при диспансерном наблюдении, тем более, что современная УЗ-аппаратура позволяет получать качественное изображение церебральных структур не только у детей раннего возраста с открытыми родничками, но и у пациентов старших возрастных групп.

Методы экспертной нейровизуализации КТ/МРТ головного мозга в период исследования применялись в 16,6% случаев для уточнения природы патологии, выявленной при НСГ, для диагностики ИКО у детей старше 2-х лет с закрытым большим родничком. При анализе изображений КТ головного мозга у 10 детей с общемозговой симптоматикой (сознание на уровне $9,9 \pm 2,4$ балла по ШКГ), при отсутствии явных структурных нарушений и признаков ОГМ (сужение желудочков, САП), были выявлены достоверно более низкие показатели плотности мозгового вещества (свидетельствующие о повышенной гидратации) в области коры и желудочков мозга, чем в контрольной группе, сопоставимой по

возрастным показателям. Учитывая особенности патогенеза ОГМ при ГМ у детей можно предположить, что у пациентов выявлялись КТ признаки локального отека, связанного, в первую очередь с вазогенным компонентом за счет воспалительного процесса в САП и интерстициальным (трансэпендимальным), обусловленным повышением гидростатического давления в желудочках мозга, связанного с гиперпродукцией ЦСЖ при нарушенной резорбции. Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование плотности вещества головного мозга при проведении КТ у всех пациентов с ГМ для объективизации наличия ОГМ даже при отсутствии видимых структурных изменений на КТ.

Для неинвазивной оценки ОГМ/ВЧГ, впервые у детей при ГМ применяли метод УЗИ зрительного нерва (УЗЗН), используемый для мониторинга ВЧГ у взрослых пациентов с ЗЧМТ и туберкулезных менингитах. Проведенные исследования показали, что толщина зрительного нерва не зависит от возраста и в норме составляет $5,1 \pm 0,18$ мм (3,9-6,2мм). В ходе анализа данных УЗИ ЗН у 52 детей с ГМ установлено, что при повышении внутричерепного давления без явления ОГМ (n=30) наблюдается утолщение ЗН до $5,9 \pm 0,62$ мм (4,7-7,2); при декомпенсации ВЧГ на фоне ОГМ (n=22) - нарастание ширины ЗН - $6,5 \pm 0,43$ (6,0-7,2), потеря четкости контуров. Полученные в ходе УЗИ ЗН результаты были сопоставимы с данными офтальмоскопии и показателями давления при ЛП. Результаты, полученные в ходе исследования позволили использовать метод УЗЗН для неинвазивной оценки динамики ВЧГ/ОГМ и включить в алгоритм диагностики интракраниальных осложнений ГМ.

В ходе исследования было установлено, что нарушение церебральной гемодинамики при ГМ носят не специфичный характер. Анализ результатов ТКДГ у 97 больных (ГМ-67; ОРЗ с явлениями менингизма/группа сравнения/ -30) показал, что при обследовании в первые сутки от поступления в стационар, признаки венозной дисциркуляции отмечались у пациентов как при ГМ, так и в группе сравнения, с значительным преобладанием при ГМ, осложненным ОГМ (ГМ+ ОГМ ($82,8 \pm 6,4\%$) vs с ГМ без ОГМ ($59,4 \pm 8,8\%$) группой сравнения ($36,4 \pm 8,9\%$). Депонирование крови в венах, нарушение венозного оттока от

интракраниальных структур сопровождалось усилением венозного кровотока у четверти больных ($24,68 \pm 4,0$ см/с), в 46% в венах Розенталя ($19,42 \pm 8,6$ см/с), в 24% в вене Галена ($15,6 \pm 6,1$ см/с), в 10% в прямом синусе ($31,5 \pm 12,1$ см/с). В 15,2% случаев регистрировали двухфазный вид доплерограммы, RI достигал 0,3-0,5. УЗ-мониторинг показал, что у подавляющего большинства пациентов группы сравнения в течение первых 3-х суток доплерограмма приобретала нормальный характер, тогда как при ГМ, нормализации показателей к этому времени не отмечалось. Причины возникновения венозной дисциркуляции могут быть различные как интра- (артериальный спазм, нарушение центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, васкулиты, тромбозы интракраниальных венозных синусов), так и экстракраниальные (повышение внутригрудного, внутрибрюшного давления, осложнения, связанные с медицинскими манипуляциями, провоцирующие сдавление верхней полой и других вен шеи, «фоновые» сосудистые дисгенезии, врожденные аномалии кранио-вертебральной области). Быстрая нормализация церебрального кровотока у пациентов группы сравнения, вероятнее всего, может быть объяснима отсутствием интратекального воспаления, исчезновением венозной дисгемии при купировании интоксикационного синдрома.

ТКДГ признаками дислокационного синдрома являлась регистрация паттерна ревербирующего кровотока по средней мозговой артерии, фиксируемая у 5-х пациентов на фоне прогрессирующего ОГМ, выявляли замедление венозного кровотока по внутренним венам ($4,63 \pm 1,4$ см/с) и отсутствие признаков кровотока по верхнему сагиттальному и прямому синусам, задней и передней мозговым артериям.

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют значимости динамической оценки интракраниального кровотока у детей методами ТКДГ для прогнозирования варианта течения заболевания и его исхода и для своевременной оценки эффективности проводимой терапии.

Анализ данных ВП головного мозга исследовали у 65 детей с ГМ. Отклонения АСВП от нормальных показателей выявлялись у 84% детей с

клиническими признаками отека головного мозга. Оценка, получаемой при исследовании ВП кривой, позволяла прогнозировать исход острого периода: регистрация при ОГМ всех пиков АСВП оценивалась как благоприятный прогностический фактор, отсутствие III-V пиков и значительное падение амплитуд ССВП свидетельствовало о глубоком церебральном поражении и высоком риске неблагоприятного исхода, наличие только I-II либо полное отсутствие пиков по АСВП и мультимодальным ВП свидетельствовало о высокой вероятности смерти мозга и требовали дополнительного проведения ТКДС и ЭЭГ. Сопоставление данных АСВП с исходами ГМ показало, что в случаях АСВП, отличных от нормы в остром периоде ГМ, в 3 раза чаще, чем у пациентов с нормальными показателями выявляли неврологический дефицит, как в периоде ранней реконвалесценции, так и при контрольных обследованиях спустя 1-6 лет после заболевания (RR 3,279±0,377; 95%CI -1,56-6,87; Se 81% Sp 67%). Данные, полученные в ходе выполнения исследования, позволяют рекомендовать использование метода АСВП в остром периоде ГМ не только для диагностики слуховых нарушений, но и для прогнозирования рисков формирования психоневрологического дефицита в исходе заболевания.

На основании результатов, полученных в ходе исследования разработаны алгоритмы дифференцированной неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений в различные периоды ГМ у детей, включающие различные нейровизуализационные и функциональные методы в зависимости от тяжести состояния пациента и периода заболевания, позволяющие минимизировать риски осложнений, связанных с проведением обследования. В качестве экспресс-диагностики и метода нейровизуализационного мониторинга интракраниальной ситуации у детей был предложен УЗ-скрининг, включающий НСГ, УЗЗН, ТКДС. При выявлении УЗ признаков ГМ либо в случае ликворологического подтверждения диагноза, НСГ проводится каждые 1-3 дня в зависимости от состояния пациента и выявленных интракраниальных осложнений. При гладком течении ГМ, НСГ проводится 1 раз в неделю до выписки из стационара с последующим обследованием 1 раз/месяц до полной нормализации УЗ-картины.

При наличии интракраниальных осложнений, весь комплекс УЗИ проводится ежедневно; после стабилизации состояния 1 раз/3 дня, при регрессе симптоматики – 1 раз в неделю до выписки из стационара с последующим диспансерным наблюдением и обследованием до полной стабилизации УЗ-картины (1 раз/мес). В экстренных ситуациях, у детей с критическими состояниями, требующими исключения вторичной природы ГМ, для немедленного принятия решений, методом выбора может быть КТ головного мозга с контрастным усилением, учитывая кратковременность исследования и возможность оценки костных структур. В случаях, требующих уточнения структурного повреждения, вовлеченности мелких сосудов, при стабильной гемодинамике целесообразно проведение МРТ, при необходимости – МР-ангиографии; в отдаленном периоде ГМ при необходимости нейровизуализации предпочтение отдается методам МРТ.

Для скрининговой оценки функционального состояния церебральных используется анализ данных регистрации АСВП. При отсутствии патологии при первом исследовании и неосложненном течение ГМ, контрольное обследование проводят в периоде ранней реконвалесценции, как правило, при подготовке к выписке из стационара. При подозрении на СНТ, обследование дополняется проведением отоакустической эмиссии (ОАЭ), а в случаях подтверждения, проведением КТ височных костей (выявление признаков лабиринтита, осификации структур внутреннего уха). Наличие изменений АСВП в сочетании с признаками ИКО по данным НСГ, является основанием к рассмотрению вопроса о необходимости проведения ЭМНВ: КТ либо МРТ. При подтверждении ИКО, в случаях, не требующих перевода пациента в другой стационар (вторичные ГМ, наличие нейрохирургической патологии), проводится мониторинг АСВП и ЭЭГ каждые 3-5 дней до стабилизации интракраниальной ситуации с последующим контролем в периоде реконвалесценции перед выпиской из стационара. При нарастании симптоматики или возобновлении ее после периода стабилизации необходимо проведение МРТ, режим и программы которой определяются индивидуально для конкретного пациента в зависимости от состояния и предполагаемого осложнения. Отсутствие регистрации пиков либо регистрация

изолированного I пика, требует обязательного исследования мультимодальных вызванных потенциалов, проведения ЭЭГ для подтверждения или исключения смерти мозга. При сохраняющихся патологических изменениях – повторение комплекса обследований каждые 3-5 дней пребывания пациента в ОРИТ. При осложненном течении ГМ кратность проведения ЭЭГ зависит от наличия судорог и выявляемых патологических изменений в остром периоде заболевания. Всем детям, независимо от наличия осложнений, контрольное обследование проводится перед выпиской из стационара для конкретизации тактики диспансерного наблюдения.

Оценка степени тяжести и исходов в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции проведена при анализе содержания десквамированных эндотелиоцитов в крови (ДЭЦ; n= 50) и ЦСЖ (CD 31+ клетки; n= 41) детей с ГМ. Исследование ДЭЦ у пациентов с ГМ показало, что высокие их показатели, как в крови, так и в ЦСЖ ассоциированы с осложненным течением заболевания и отражают степень вовлеченности сосудов в патологический процесс. В крови более высокие показатели ДЭЦ выявляются у пациентов с заболеваниями менингококковой этиологией (12,57±0,47кл/100 мкл vs 9,82±0,35 при HibM, 6,5±0,5 при ПМ 4,67±0,88 кл/100мкл при МНЭ), тогда как в ЦСЖ (прижизненно) у пациентов с менингитами, вызванными *H.influenzae b* типа (CD31+ - 1,21±0,7% vs 0% при ММ и ПМ). Постмортально высокие уровни десквамированных эндотелиоцитов (CD31+) выявляются в экссудате с ММО у всех погибших от ГМ детей, что свидетельствует о грубых деструктивных процессах в церебральных сосудах. Анализируя полученные данные можно предположить, что осложненное течение ММ во многом определяется деструктивными изменениями экстракраниальных сосудов, поражение которых, приводит к запуску ДВС-синдрома, развитию СПОНА. Церебральное повреждение, в случаях, сопровождающихся развитием септического шока, обусловлено не столько интратекальным воспалением, сколько ишемически-гипоксическими процессами, возникающими в ответ на снижение мозгового кровотока с преобладанием цитотоксического компонента в развитии ОГМ. При

ГМ иной этиологии, выявление CD31+ более 0,5% от общего количества клеточных элементов при первом исследовании ЦСЖ свидетельствует о вовлечении в патологический процесс непосредственно церебральных сосудов и должно настораживать в отношении риска осложненного течения и неблагоприятного исхода ГМ.

В ходе исследования проведен анализ результатов скринингового коагулологического обследования 30 больных с ГМ который показал, что отклонения от нормальных показателей наблюдались только при ММ. В отличие от показателей скринингового обследования, повышение D-димера (норма – до 550 мкг/мл) выявляли у всех детей с ГМ на 1-3 сутки от начала заболевания. Максимальные уровни определялись при ГМ гемофильной ($1941,91 \pm 251,00$ мкг/л) и менингококковой ($1864,29 \pm 184,45$ мкг/л) этиологии, при которых уровни D-димера достоверно превышали таковые при ПМ и МНЭ (HibM,MM vs ПМ, МНЭ $p < 0,05$). Благодаря проведенному исследованию установлено, что уровень D-димера коррелировал со степенью тяжести ГМ: при заболевании тяжелой и крайнетяжелой степени тяжести показатели были достоверно выше, чем при средне-тяжелой форме менингита (соответственно $1650,00 \pm 365,74$ и $2100,00 \pm 578,94$ vs $1200,00 \pm 135,64$ мкг/л, $p < 0,05$) и сохранялись повышенными в период реконвалесценции (42-45 день от начала). Исследование D-димера продемонстрировало, что отсутствие клинических признаков ДВС-синдрома, нормальные показатели скринингового коагулологического обследования не могут исключать наличие тромбообразования у детей с ГМ, подтверждением тому явились результаты, проведенного у 6 пациентов, теста генерации тромбина, отражающего состояние системы протеина С, выявившие наличие тромбообразования у всех обследованных. Наиболее значимые отличия отмечались в данных Peak thrombin ($361,22$ vs $174,5$ нМоль, $p < 0,005$) и чувствительности к тромбомодулину ($3,4$ vs $51,5\%$, $p < 0,005$). У всех обследованных детей в острой стадии заболевания отмечалось резкое снижение чувствительности к rh-TM, как по проценту падения ЕТР, так и по проценту

падения Peak thrombin, что свидетельствовало о несостоятельности работы антикоагулянтной системы протеина С, и м.б. объяснено наличием эндотелиальной дисфункции на фоне генерализованной инфекции, протекающей с синдромом сепсиса.

Благодаря изучению структуры генов ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA) и повышенной продукцией некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1B, TNF-A) у 20 детей с ГМ в сопоставлении с группой контроля (200 здоровых доноров) было установлено, что максимальные различия выявлялись в гене IL-6 при анализе полиморфизма -174 G/C. Процент гетерозигот по гену IL-6 в группе детей с ГМ, осложненных ПОН, был в 1,5 раза выше, чем в контроле (75,0% vs 50,0%; OR=3,0; 95% CI: 1,1-8,6; p=0,037), что вероятнее всего связано с вовлечением указанного генетического маркера в патогенез генерализованных бактериальных инфекций, в т.ч. ГМ у детей. Установлено, что у гомозигот с генотипом TPA Del/Del, ассоциированного со сниженной продукцией активатора фибринолиза, в 4 раза чаще по сравнению с гетерозиготами отмечалось развитие СПОНа (45,4% vs 11,1% соответственно, OR=6,7; 95% CI: 0,6-73,1; p=0,16). Помимо этого, проведенный анализ показал, что среди пациентов с ПОН имелось большее, по сравнению с группой детей без ПОН, количество носителей аллеля -455A гена F1-B (54,6% vs 22,2% , OR=4,2; 95% CI: 0,6-30,1; p=0,2), гомозигот по аллелю 4G гена PAI-1 (36,4% vs 22,2%, OR=2,0; 95% CI: 0,3-14,7; p=0,64), гетерозигот по гену TNF- α (36,4% vs 11,1%, OR=4,6; 95% CI: 0,4-51,2; p=0,32). В ходе проведенного анализа установлено, что сочетание двух и более «неблагоприятных» в отношении тромбофилии маркеров достоверно чаще отмечалось у пациентов с ПОН (81,8% против 22,2% соответственно, OR=15,8; 95% CI: 1,8-141,5; p=0,022), что может быть значимым в прогнозировании риска развития СПОН у детей с ГМ.

Изучение ВНСММ у детей у 50 детей с ГМ с выявило, что при среднетяжелых формах заболевания отмечаются максимальные значения ВНСММ эритроцитов, при минимальных плазмы, тогда как при заболеваниях

крайней степени тяжести, статистически значимых различий ВНСММ эритроцитах по сравнению со среднетяжелой формой ГМ ($p > 0,2$) нет, при этом регистрируются максимальные показатели ВНСММ плазмы ($p < 0,002$). Наличие корреляции показателя ВНСММ плазмы с тяжестью заболевания, можно объяснить тем, что у пациентов, по мере прогрессирования ПОН, концентрация токсических веществ превышает сорбционные возможности эритроцитов. Для нивелирования колебаний показателей ВНСММ в группах, рассчитывался коэффициент $\text{ВНСММ}_{\text{пл}} / \text{ВНСММ}_{\text{эр}}$; в ходе анализа установлено, что значение коэффициента более $0,65 \pm 0,05$ ассоциировано с риском осложненного течения ГМ. Опыт применения низко затратного, по стоимости реагентов, метода оценки эндогенной интоксикации с помощью определения уровня ВНСММ показал, что он м.б. полезен при прогнозировании риска осложненного течения ГМ, для оценки эффективности дезинтоксикационной терапии.

Анализ показателей белков острой фазы (БОФ) воспаления в ЦСЖ исследованы у 18-и детей с неосложненным, и у 24-х с осложненным течением ГМ и 20 детей группы сравнения. В ходе проведенного исследования было установлено, что повышение уровня (БОФ) в ЦСЖ при ГМ отмечалось у всех пациентов, вне зависимости от тяжести менингита и наличия осложнений, как в острый период ($1,9 \pm 0,7$), так и в периоде ранней реконвалесценции ($9,1 \pm 0,5$ сут), превышая показатели группы сравнения. При общей тенденции к снижению показателей в периоде реконвалесценции, у пациентов с осложненным течением ГМ отмечались более высокие уровни СРБ_{вч}, альфа1АТ и альфа2МГ по сравнению со случаями гладкого течения заболевания (соответственно: СРБ_{вч} - $0,25 \pm 0,08$ vs $0,07 \pm 0,02$, $P < 0,05$; $\alpha 1\text{АТ}$ $4,50 \pm 0,33$ vs $2,07 \pm 0,46$, $P < 0,05$; $\alpha 2\text{МГ}$ $0,59 \pm 0,06$ vs $0,34 \pm 0,11$ $P < 0,05$). Выявление исследованных БОФ в ЦСЖ отражает, степень проницаемости ГЭБ, связанную с функциональными и морфологическими нарушениями в структурах его образующих, однако, учитывая сорбционную способность ряда БОФ, участие в формировании интратекального иммунного ответа, нельзя исключить их роль в процессах саногенеза, направленных на восстановление интратекального гомеостаза.

В ходе проводимого исследования проведен анализ ЦСЖ 41 ребенка с ГМ на наличие S100 позитивных клеток, учитывая, что наличие белка S100 свидетельствует о нейрональном поражении различного генеза непосредственно в церебральных структурах и не встречается в ЦСЖ в норме. Сопоставление полученных данных с особенностями клинического течения и исходами ГМ, показало, что у всех детей с благоприятными исходами S100+ клетки отсутствовали, как в первые дни болезни, так и в периоде ранней реконвалесценции, тогда как у большинства детей (71,4%) с осложненным течением и неблагоприятными исходами заболевания, в острый период болезни S100+ клетки составили, в среднем, $0,021 \pm 0,009\%$ от общего числа клеточных элементов в пробах ЦСЖ. Обнаружение S100+ клеток связанных с непосредственным нейрональным поражением, выявляемым у большинства (85,7%/n=12) пациентов с неблагоприятным исходом ГМ, позволяет рассматривать их обнаружение в остром периоде заболевания в качестве маркера осложненного течения. Отсутствие корреляции присутствия S100+клеток в ЦСЖ с уровнем плеоцитоза и значениями протеинорахии, может объясняться тем, что нейрональное поражение происходило не только вследствие гнойно-воспалительных изменений в ткани мозга, но и было обусловлено нейротоксическими процессами при ситуациях сопровождавшихся выраженной церебральной ишемией (СШ, острая ССН, инсульт).

Большое число научных публикаций последних десятилетий посвящено изучению роли различных цитокинов в пато- и саногенезе ГМ [25,46, 80, 81, 165, 198, 367]. В ходе работы проведено мультиплексное исследование 27 цитокинов (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF) в сыворотке и ЦСЖ 12 детей с ГМ. Анализ полученных результатов показал, что в динамике заболевания в сыворотке крови отмечено достоверное снижение концентрации ИЛ-6 (6402,28vs19,92, p<0,005), ИЛ-12, G-CSF (13156,2 vs 146,7, p<0,005) и увеличение концентрации ИЛ-13 и VEGF (346,57 vs 534,64). В ЦСЖ в период

реконвалесценции выявлено достоверное снижение большинства цитокинов, однако уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 оставался повышенным по сравнению с показателями в контрольной группе. Достоверных различий в концентрации цитокинов в группах больных с осложненным и гладким течением и различным исходом заболевания получено не было. Анализ цитокинового профиля в группах пациентов не выявил достоверных отличий в разные периоды заболевания. Возможно, это связано с более поздними сроками проведения люмбальной пункции у детей, находящихся в крайне тяжелом состоянии с опасностью дислокации мозга и вклинения. Учитывая чрезвычайно быструю смену цитокинового профиля на разных стадиях болезни, вероятно в период проведения люмбальной пункции у пациентов с угрозой дислокации головного мозга (3-4 день заболевания) уже произошла смена цитокинового профиля по сравнению с более ранними сроками (1-2 день от начала болезни). Полученные данные согласуются с данными литературы и свидетельствуют о нарушениях баланса про- и противовоспалительных цитокинов на разных стадиях бактериального гнойного менингита [28, 29]. При исследовании спектра, состоящего из 27 цитокинов, обнаружены достоверные отличия в концентрации цитокинов не только по сравнению с контролем, но и между сывороткой и ЦСЖ, свидетельствующие о некоторых различиях в процессах системной и интратекальной иммунорегуляции на разных стадиях бактериального гнойного менингита у детей. Полученные в ходе исследования данные показывают, что важное значение имеет не только оценка уровня цитокинов, обладающих преимущественно про- или противовоспалительной активностью, но и цитокинов, регулирующих рост и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, эндотелия сосудов.

В ходе проведенного исследования установлены клиничко-anamнестические и лабораторные предикторы осложненного течения и неблагоприятных исходов гнойных менингитов у детей. Ранними предикторами осложненного течения ГМ, являлись: госпитализация на 2-й и более суток от момента заболевания ($\varphi=0,253$), в особенности при ПМ ($\varphi=0,441$), первичная госпитализация в стационары не по

профилю заболевания ($\phi=0,46$), ранний возраст пациентов (для СНТ и СДВ, соответственно: $r= -0,336$, $r=- 0,452$), изменение уровня сознания (для ОГМ- $\phi=0,746$), судороги как на догоспитальном ($\phi=0,236$);), так и госпитальном этапах ($\phi=0,341$; для инсульта - $\phi=0,593$, для СНТ- $\phi=0,551$, венитрикулита - $\phi=0,378$), ОРЗ для СНТ - $\phi=0,372$). Установлено, что значимым показателем для прогнозирования осложненного течения ГМ в крови является повышение: коэффициента ВНСММпл/ ВНСММэр более $0,65\pm 0,05$, в ЦСЖ - наличие S100+клеток, превышение доли CD31+клеток более 0,5% от общего клеточного состава, сохранение высокой концентрации БОФ и к 10-14 д.б., генетическая склонность к тромбофилии.

В ходе исследования установлено наличие обратной связи (слабой) между плеоцитозом и исходом ГМ ($r=-0,259$, $p<0,001$); средней силы сопряженность формирования эпилепсии с наличием ОГМ ($\phi =0,379$) ($\phi =0,704$) и с церебральным инсультом в остром периоде заболевания, парезов($\phi =0,424$), СНТ ($\phi =0,334$) с инсультом.

В ходе диссертационного исследования проведен анализ течения и исхода ГМ у 259 детей в зависимости от введения на догоспитальном этапе антибиотиков. Антибиотики на дому при подозрении на ГМ вводились в 25,5% случаях без статистически значимых различий в зависимости от этиологии. Проведенный анализ, не выявил достоверных различий в частоте осложненного течения и развития летального исхода между группами детей, получавших и не получавших АБТ на догоспитальном этапе. Следует отметить, что только 10% детей вошедших в анализ получали препараты внутривенно через налаженный сосудистый доступ, в остальных случаях антибиотик вводился внутримышечно. Полученные результаты вынуждают усомниться в целесообразности введения на догоспитальном этапе АБТ детям с ГМ (без гемодинамических нарушений), при условии возможной быстрой (не более часа) госпитализации, учитывая факт, что налаживание инфузионной терапии, необходимой для внутривенного введения препаратов, неизбежно приведет к задержке поступления в стационар.

Исследование антибактериальной терапии, проводимой в стационаре (n=259) показало, что при подозрении на ГМ эмпирическая терапия начиналась в течении $1,8 \pm 0,8$ часов. В качестве стартовой терапии в 30,7% применяли левомецетина сукцинат натрия, как правило, при подозрении на ГФМИ до уточнения этиологии заболевания и стабилизации гемодинамики, пенициллин (9,3%) назначали, преимущественно в начале 90-х годов прошлого столетия детям первых 2-х месяцев жизни и больным с подозрением на ГФМИ без признаков нарушения гемодинамики; комбинацию меронема с ванкомицином получали 4% детей, переводимых из других стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области, в 56% назначались цефалоспорины III поколения с учетом их расширенного спектра действия, перекрывающего перечень основных возбудителей ГМ. Проведенный анализ показал, что при уточнении этиологии ГМ наиболее часто (n=38/14,7%) проводилась смена левомецетина, на пенициллин или ЦСШ у детей первых месяцев жизни, как при ГФМИ, так и при ГМ иной этиологии, что было связано не столько с неэффективностью препарата, сколько с целью предотвращения его побочных эффектов. Исследование показало, что монотерапия (1 антибиотик на весь курс лечения ГМ) была эффективной у 49,8% детей, достоверно чаще при неосложненном течении ММ по сравнению с осложненным течением и менингитами иной этиологии. Использование трех и более комбинаций антибиотиков отмечалось только при осложненном течении ММ, НибМ, МНЭ, в единичных случаях ПМ. Консервативная антибактериальная терапия была эффективна у всех выживших детей, вошедших в исследование (n=240).

В 10,4% случаев на фоне клинического выздоровления к моменту контрольной ЛП, в ЦСЖ отмечался моноклеарный плеоцитоз ($107 \pm 42 \cdot 10^6/\text{л}$). Повторные курсы АБТ не влияли на снижение цитоза, напротив, вызывали в ряде случаев его нарастание. Отмена АБТ у этих пациентов в 96,7% случаев сопровождалась нормализацией ликворологических показателей в течение месяца. По данным литературы, НЯ, связанные с развитием лекарственно опосредованного асептического менингита могут наблюдаться при применении

ряда антибиотиков, НПВС, внутривенных иммуноглобулинов [122, 396]. Нельзя исключить, что длительное сохранение мононуклеарного плеоцитоза у детей в периоде ранней реконвалесценции ГМ при отсутствии других патологических изменений в ЦСЖ и крови, были связаны не с остаточными воспалительными явлениями перенесенного менингита, а вследствие развития асептического лекарственного менингита, причинами которого м.б. как применяемые антибиотики, так и длительное использование НПВС в ситуациях, сопровождающихся лихорадкой.

При проведении анализа особенностей антибактериальной терапии у детей с ГМ было выявлено наличие нежелательных явлений, связанных с необходимостью применения длительных курсов высоких доз препаратов. Статистически достоверных различий по количеству НЯ, в целом, у детей разного возраста выявлено не было, однако, проведенный анализ показал, что ассоциированная с применением антибиотиков диарея регистрируемая у 16,5% детей, достоверно чаще наблюдалась у детей первых 3-х лет жизни (44,2%, 41,8% vs 12,6%, 2,3%, $p < 0,05$); развитие псевдохолилитиаза у пациентов, более 8 дней получавших высокие дозы цефтриаксона отмечалось у детей 1-3 лет, достоверно чаще, чем в целом при ГМ, у детей первого года жизни и старше 6 лет, соответственно 34,6% vs 10,3%, 19,2% $p < 0,05$. Аллергические реакции с кожными высыпаниями по типу крапивницы, наблюдались в 0,8%, субфебрилитет, связываемый с применением АБ наблюдался в 14,0% случаев, чаще (52,7%) у детей 1-3 лет.

На основании полученных данных, с учетом существующих нормативных документов, отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, был разработан алгоритм антибактериальной терапии ГМ у детей, способствующий оптимизации выбора препарата для конкретной клинической ситуации и уменьшению риска осложнений и нежелательных явлений, связанных с длительным применением высоких доз антибактериальных препаратов [67, 90, 278, 373].

Проведенные исследования использования КС на догоспитальном и госпитальном этапах лечения (n=259) показали, что осложненное течение ГМ и летальные исходы достоверно чаще наблюдались у детей, получавших КС до поступления в стационар. Анализ применения КС в стационаре показал, что осложненное течение, как и в случае назначения КС на догоспитальном этапе, достоверно чаще выявлялось у детей, получавших КС. Полученные данные объясняются тем, что основанием к применению гормонов до госпитализации являлось критическое состояние ребенка, предшествующее госпитализации и факт их применения может рассматриваться как индикатор тяжести состояния пациента. В стационаре, с поступления, КС включались в схему терапии всем детям с тяжелой и крайне тяжелой формой ГМ, а у 33,6% детей (преимущественно при ММ) с отсутствием жизнеугрожающих осложнений и/или либо при предшествующей более суток антибактериальной терапии, гормоны не назначались. Наличие связи осложненного течения ГМ с использованием гормонов в составе патогенетической терапии, так же как и в случае их назначения на догоспитальном этапе, отражает тяжесть состояния ребенка на момент поступления в стационар, а не негативные эффекты препарата. В ходе проводимого исследования статистически достоверных различий в частоте развития отдельных неврологических осложнений между группами больных получавших и не получавших КС в схеме терапии ГМ выявлено не было. Летальный исход, отмечался только в группе «КС+», однако в данной выборке статистически значимых различий не получено.

Рекомендации по применению КС (0,6 мг/кг-4 суток) при ГМ у детей в странах с развитой экономикой основаны на данных рандомизированных исследований, свидетельствующих о снижении частоты СНТ при использовании КС до либо в первые 6 часов от начала АБТ. Для стран с низким экономическим уровнем данные о положительных эффектах на течение и исходы ГМ не получены. Расхождения результатов, полученных в ходе настоящего исследования с данными, представляемыми иностранными коллегами вероятно объясняются тем, что у части детей КС в стационаре назначались после или на

фоне антибиотиков, принимаемых амбулаторно по поводу предшествующего ОРЗ, либо связаны с назначением в стационаре, в сроки, превышающие 4-6 часов от введения терапевтических доз антибиотика. Анализ данных, полученных в ходе исследования об отсутствии положительного влияния КС на течение и исходы ГМ, риск нежелательных эффектов, связанных с применением КС (снижение проницаемости ГЭБ для АБП, иммуносупрессивное, ulcerогенное действие) обосновывает необходимость пересмотра подходов к применению КС при ГМ у детей. Для уменьшения рисков возникновения осложнений, связанных с применением КС, при стабильном состоянии пациента, отсутствии клиники ОГМ, положительной динамики на фоне терапии, целесообразна незамедлительная отмена КС после исключения СНТ.

В ходе анализа дегидратационной терапии у 895 детей с ГМ, установлено, что препаратом выбора при ОГМ и нарастающей ВЧГ являлся маннитол. Положительный эффект от использования маннитола отмечали у 78,5% (n=198) детей с ОГМ, в 21,5 % (n=54) случаев, в основном при наличии дислокации церебральных структур, убедительного улучшения интракраниальной ситуации на введение препарата не наблюдали. Ацетазоламид назначался всем пациентам с ОГМ, однако, как показало проведенное исследование, в 4,6% случаев (n=38) препарат отменяли в связи с нарастанием на фоне его приема размеров СДВ.

Применение ацетазоламида у детей при ГМ обосновано в случаях гиперпродукции ЦСЖ на фоне гипорезорбции, при развитии гидроцефалии, однако, блокируя эффект карбоангидразы, ацетазоламид вызывает натрий-бикарбонатный диурез, что может приводить к компенсаторному метаболическому ацидозу [10]; принимая во внимание данный факт, начение препарата оправдано только при нормализации КЩС, в связи с риском усугубления вторичных церебральных нарушений при нарастании ацидоза.

Оценка терапевтической эффективности препарата рекомбинантного IL-2 «Ронколейкин» при ГМ у детей проведена у 10 детей с ГМ (средний возраст $3,2 \pm 0,8$ лет), группу сравнения составили 10 детей (средний возраст - $2,8 \pm 0,7$ лет) получали только «стандартную» терапию. Проведенное исследование

показало, что использование препарата «Ронколейкин» способствовало сокращению продолжительности общемозгового синдрома ($5,1 \pm 0,2$ суток vs $6,9 \pm 0,5$), общеинфекционного ($6,5 \pm 1,6$ vs $9,3 \pm 1,4$ сут) группе), менингеального ($7,3 \pm 1,8$ vs $11,1 \pm 1,2$ сут) синдромов, достоверно более ранней санации ЦСЖ ($8,4 \pm 2,3$ vs $11,9 \pm 3,7$, $p=0,02$). Полученные в ходе исследования результаты, позволили рекомендовать препарат Ронколейкин при осложненном течении ГМ, сопровождающихся лейкопенией, затяжной санацией ЦСЖ с иммунокорректирующей целью в случаях неэффективности стандартных схем лечения.

В ходе исследования проведен анализ эффективности применения цитофлавина и сулодексида у 30 детей с ГМ (средний возраст - $6,8 \pm 2,2$ лет). Полученные результаты показали, что включение данной комбинации препаратов способствовала более быстрому (в среднем на 4 дня) купированию менингеального синдрома, санации ЦСЖ, нормализации показателей ДЭЦ, Д-димера и гемограмм по сравнению с пациентами получающими только «стандартную» терапию ($n=20$; средний возраст $5,9 \pm 1,8$ лет). Летальных исходов, грубого органического дефицита, оцениваемого по ШИГМ 3-4 балла не отмечалось, однако, в группе сравнения вдвое чаще отмечалось наличие более выраженного неврологического дефицита, оцениваемого в 2 балла, по сравнению с основной.

Выявленные в процессе исследования в той или иной степени выраженные нарушения в системе гемостаза и проявления эндотелиальной дисфункции у всех больных с ГМ обосновывают целесообразность использования в составе патогенетической терапии препаратов с эндотелийпротективным эффектом и средств направленных на предупреждение и терапию микроангиопатий.

Проведенные исследования продемонстрировали целесообразность включения в состав патогенетической терапии препаратов ноотропного и нейрометаболического действия, назначение которых обосновано с периода ранней реконвалесценции (3-7сутки) для уменьшения выраженности церебрального поражения и стимуляции репаративных процессов. В ходе

апробации в составе комплексной терапии ГМ препарата «Пантогам» было установлено, что ранний эффект при его назначении проявлялся в уменьшении гиперкинетического синдрома, более быстром «выходе» из медикаментозной седации, в ранние сроки после экстубации, у пациентов длительно находившихся на ИВЛ. Быстрое купирование проявлений энцефалопатии смешанного генеза за счет комплексного действия пантогама способствовало скорейшей стабилизации психоневрологического статуса ребенка. Сопоставление продолжительности патологических синдромов и сроков нормализации ЦСЖ и клинического анализа крови не выявило достоверных отличий между группами, однако длительность стационарного лечения у детей, получавших пантогам были меньшей, чем в группе сравнения. ($17,3 \pm 0,31$ vs $25,3 \pm 0,91$, $p \leq 0,05$).

Тяжелые церебральные поражения при ГМ обусловлены не только интратекральным воспалением; тяжелая энцефалопатия смешанного генеза возникает во всех случаях, осложненных септическим шоком. У пациентов с ГФМИ, погибших вследствие развития синдрома Уотерхауза-Фридериксена, выявляемый церебральный отек возникал при минимальных изменениях в ММО из-за тяжелой ишемии обусловленной тканевой гипоперфузией. Сложности медикаментозной терапии детей с ГМ, осложненных тяжелым сепсисом, септическим шоком, сопровождающихся полиорганной недостаточностью как менингококковой, так и не менингококковой этиологии, послужили основанием для включения в качестве патогенетических экстракорпоральных методов.

В период 2014-2015гг в ОРИТ ДНКЦИБ селективные и полуселективные методы экстракорпоральной терапии были применены у 11 детей с ГФМИ, осложненной рефрактерным септическим шоком, в 8 случаях заболевание протекало с развитием синдрома Уотерхауса – Фридериксена. Бальная оценка тяжести состояния, риска летального исхода на момент поступления в ОРИТ по шкале PRISM -3 составляла $17,3 \pm 10,4$ баллов (6-47 баллов); степень полиорганной недостаточности по шкале SOFA $13,45 \pm 4$ (16-21баллов); у детей с синдромом Уотерхауза-Фрдериксена – PRISM - $22,1 \pm 10,3$; SOFA- $14,4 \pm 3,7$ баллов.

Операция продленной гемодиафильтрации (ПГДФ) включалась в комплекс терапевтических мероприятий в сроки от 1,5 до 12 часов с момента поступления больных в ОРИТ ДНКЦИБ, в среднем, через $19,1 \pm 9,6$ часов от начала заболевания. В 3-х случаях, помимо ПГДФ больным проводилась операция полимиксиновой адсорбции (РМХ-адсорбции). Критерием для включения данного метода терапии являлись показания ЕАА теста (Endotoxin Activity Assay; *Spectral Medical Inc*), превышающие 0,6 у.е. На фоне проводимой терапии 8 из 11 детей, ранее считавшиеся некурабельными выжили (72,7%), чему способствовала не только экстракорпоральная детоксикация, но и своевременная хирургическая санация с удалением некротизированных тканей, вплоть до ампутации конечностей при развитии гангрены.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что методы экстракорпоральной гемокоррекции с включением РМХ- абсорбции в многокомпонентную терапию ГМ, осложненных рефрактерным СШ, способны сохранить жизнь пациентам в течение многих лет считавшихся медикаментозно инкурабельными. Учитывая ограниченный мировой опыт применения данного метода при менингококковой инфекции и, особенно, у детей, отработка тактики, проспективное изучение эффективности данного метода является крайне важным. включением РМХ- абсорбции

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре гнойных менингитов за период 1990-2017 гг. у детей преобладали менингококковые - $47,8 \pm 9,6\%$ и гемофильные - $18,7 \pm 7,9\%$ менингиты, реже пневмококковые менингиты - $10,5 \pm 6,9\%$. Среди заболевших до 81,1% были дети первых 5-и лет жизни. На фоне 3-х кратного снижения к 2017 году заболеваемости, летальность при гнойных менингитах составила $8,0 \pm 4,6\%$, причем максимальные показатели имели место при пневмококковых менингитах - $11,6 \pm 8,2\%$ и менингитах неуточненной этиологии - $11,1 \pm 7,3\%$. В исходе гнойных менингитов у детей в 50% случаев выявляется психоневрологический дефицит, из них 16,6% пациентов нуждается в длительной медико-социальной реабилитации.

2. Интракраниальные осложнения при гнойных менингитах у детей имеют место в 50,5% случаев, из них в 68% - у детей до 3-х лет жизни, преимущественно при не менингококковой природе заболевания: $51,4\%$ vs $15,7\%$ при менингококковых менингитах; $p < 0,005$. В структуре интракраниальных осложнений до 30,5% составляет субдуральный выпот, до 28,1% - отек головного мозга, реже энцефалит-4,9%, сенсоневральная тугоухость-4,0%, эпендиматит - 2,2%, инсульт -2,0%, венитрикулит-1,0%, эмпиема-0,8%, окклюзионная гидроцефалия-0,7% с наибольшей частотой при пневмококковых и гемофильных менингитах ($p < 0,05$). Неспецифическими проявлениями различных по морфологическому субстрату осложнений гнойных менингитов у детей являются неврологические и общеинфекционные проявления такие как: изменение уровня сознания, судороги, очаговая неврологическая симптоматика; лихорадка, длительное сохранение нейтрофильного характера плеоцитоза, что является научным обоснованием для обязательного нейровизуализационного, нейрофункционального и лабораторного мониторинга для уточнения характера и прогноза течения интракраниальных осложнений.

3. Доказана эффективность проведения нейросонографии головного мозга в 75% случаев у детей с гнойными менингитами для ранней диагностики и мониторинга патологических изменений при таких интракраниальных осложнениях, как отек головного мозга, дислокация, субдуральный выпот, энцефалит, окклюзионная гидроцефалия, церебральный инсульт. Установлено,

что ультразвуковой мониторинг диаметра зрительного нерва, наряду с результатами офтальмоскопии, позволяет следить за динамикой синдрома внутричерепной гипертензии. Выявлена диагностическая значимость исследования акустических стволовых вызванных потенциалов в острый период гнойных менингитов не только для своевременной диагностики сенсоневральной тугоухости (4,0 %), но и для прогнозирования исхода гнойных менингитов, поскольку отклонение от нормы показателей в остром периоде втрое увеличивает риск формирования неврологического дефицита в исходе - RR 3,279±0,377.

4. Разработанные алгоритмы диагностики интракраниальных осложнений, предусматривающие использование, в качестве скринингового обследования и мониторинга интракраниальных изменений нейросонографии, транскраниальной доплерографии, ультразвукового исследования зрительных нервов в сочетании с акустическими стволовыми вызванными потенциалами, позволяют диагностировать патологические изменения в интракраниальном пространстве, вне зависимости от тяжести состояния ребенка, возраста и седации, что является обоснованием для их широкого применения в рутинной клинической практике.

5. В патогенезе интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей важную роль играет цереброваскулярная дисфункция, связанная с морфофункциональными изменениями эндотелия, коагулологическими нарушениями, ведущими к тромбообразованию, что подтверждается длительным, более 20 дней, обнаружением повышенного до 655,34±235,9 - 6748,93±364,53 мкг/л уровня D-димера, недостаточностью системы протеина С, выявляемую тестом генерации тромбина, с показателями Peak thrombin, превышающие норму - 361,22 vs 174,5 нМоль, $p < 0,005$, сниженной чувствительностью к тромбомодулину 3,4 vs 51,5%, $p < 0,005$, повышенным количеством десквамированных эндотелиоцитов в крови детей с осложненным течением гнойных менингитов - до 12±0,5 клеток/мкл, наличием >0,5% от всех клеточных элементов CD31+ в экссудате с мягких мозговых оболочек у всех погибших от гнойных менингитов детей.

6. Осложненному течению гнойных менингитов способствует наличие двух и более генетических маркеров, ассоциированных с протромботическими

сдвигами: гомозиготное состояние по гену TPA, по аллелю 4G гена PAI-1, гомозиготное носительство аллеля -455A гена FI-B, гетерозиготное по гену TNFA, непосредственно нейрональное поражение, диагностируемое при наличии S100+клеток, длительное сохранение высоких показателей белков острой фазы воспаления- СРБ_{вч}=0,25±0,08 мг/дл, альфа1АГ=4,50±0,33мг/дл и альфа2МГ=0,59±0,06 мг/дл в цереброспинальной жидкости, эндогенная интоксикация с превышением более 0,65±0,05 коэффициента отношения веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и эритроцитах (ВНСММпл/ВНСММэр).

7. Ранними предикторами осложненного течения менингитов у детей являются: поздняя госпитализация -φ=0,253, в особенности для пневмококковых менингитов - φ=0,441, первичная госпитализация в непрофильные стационары - φ=0,46, ранний возраст для сенсоневральной тугоухости и субдурального выпота, соответственно: r= -0,336, r=- 0,452, изменение уровня сознания для отека головного мозга - φ=0,746, судороги для отека головного мозга - φ=0,341, инсульта - φ=0,593, сенсоневральной тугоухости- φ=0,551, венитрикулита - φ=0,378. Основными лабораторными данными для раннего прогнозирования осложненного течения гнойных менингитов являются генетическая склонность к тромбофилии, повышение коэффициента ВНСММпл/ ВНСММэр более 0,65±0,05, в цереброспинальной жидкости - наличие S100+клеток, CD31+клеток более 0,5% от общего клеточного состава.

8. Оптимизация терапевтической тактики гнойных менингитов у детей предполагает включение в состав патогенетической терапии методов экстракорпоральной гемокоррекции с сорбцией эндотоксина, применение препаратов rIL2 при осложненном течении заболевания, а также последовательное назначение средств антиоксидантного, метаболического, эндотелийпротективного действия, ноотропов, что способствует скорейшему купированию основных патологических синдромов и улучшению исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Для диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей, в качестве скринингового обследования с первых часов от поступления больного в стационар рекомендовано использование комплекса методов УЗИ диагностики - НСГ, ТКДГ, УЗЗН и метода акустических стволовых вызванных потенциалов. Использование данных методов, согласно разработанному алгоритму, позволяет выявлять основные интракраниальные осложнения гнойных менингитов, вне зависимости от возраста и тяжести состояния больного, мониторировать интракраниальные изменения на фоне проводимой терапии.

2. При проведении компьютерной томографии головного мозга пациентам с гнойными менингитами, сопровождающимися нарушением сознания, несмотря на отсутствие видимых структурных изменений на изображениях компьютерной томографии, рекомендовано измерение плотности мозгового вещества в кортикальных и перивентрикулярных отделах: снижение плотности мозгового вещества, свидетельствует о гипергидратации и является компьютерно-томографическим признаком наличия локального отека головного мозга.

3. Для прогнозирования развития осложненного течения гнойных менингитов у детей, связанного с развитием синдрома полиорганной недостаточности, всем детям с проявлениями ДВС-синдрома рекомендуется обследование на предмет генетической предрасположенности к тромбофилии.

4. Для раннего прогнозирования осложненного течения и неблагоприятных исходов гнойных менингитов у детей, связанного с интракраниальными осложнениями, рекомендуется учитывать возраст, преморбидный фон, сроки и место первичной госпитализации ребенка, клинические особенности дебюта заболевания (судороги, изменение уровня сознания), при лабораторном обследовании - выявление S100+ клеток, более 0,5% от клеточного состава CD31+клеток в цереброспинальной жидкости, более $0,65 \pm 0,05$ у.е. коэффициента ВНСММпл/ ВНСММэр в крови.

5. Для снижения летальности от гнойных менингитов у детей, при заболеваниях, осложненных рефрактерным септическим шоком, рекомендуется с первых часов с момента поступления в стационар проведение экстракорпоральной гемокоррекции – продленной веновенозной гемофильтрации/гемодиализации с включением сорбции эндотоксина при превышении его уровня в крови по тесту Endotoxin Activity Assay более 0,6 у.е.

6. Для улучшения отдаленных исходов гнойных менингитов рекомендовано проведение обязательного диспансерного наблюдения за всеми детьми, перенесшими гнойный менингит не менее 3-х лет с проведением плановых осмотров невролога и логопеда-дефектолога для своевременного выявления и коррекции речевых нарушений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Требуют дальнейшего углубленного изучения патогенетические аспекты гнойных менингитов, включая факторы генетической предрасположенности к осложненному течению. Необходимо проведение исследований, направленных на оптимизацию патогенетической терапии гнойных менингитов у детей, в том числе определение места не медикаментозных методов: экстракорпоральной гемокоррекции не только при развитии септического шока, но и при отеке головного мозга, управляемой церебральной гипотермии. Требуется продолжение поиска способов увеличения биодоступности, применяемых антибиотиков при осложненном течении гнойных менингитов, уменьшения негативных эффектов, связанных с массивным бактериолизисом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, М.Ф. Определение значения венозных церебральных нарушений у детей в клинической практике с возможностью обоснованной терапии/ М.Ф.Абрамова//Лечащий врач.- 2017. - № 5.- С. 23.
2. Айвазян, С.О. Последовательность действий при эпилептическом статусе у детей/ С.О. Айвазян// Неотложные состояния в неврологии: Труды II Национального конгресса, Москва, 30 ноября - 1 декабря 2011 г./ Российская акад. мед. наук ; под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. - Москва : МАИ-Принт, 2011.- С.148-157.
3. Александрович, Ю.С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорождённых/ Ю.С. Александрович, Е.В. Паршин, К.В. Пшениснов// Вестник анестезиологии и реаниматологии.- 2012.- Т. 9, № 4.- С.36-42.
4. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Диагностическое значение белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей с нейроинфекционными заболеваниями// Журнал инфектологии.- 2010.- Т.2, №2.- С.28-34.
5. Алексеева, Л.А. Значение белково-пептидного состава цереброспинальной жидкости для диагностики и прогноза бактериальных гнойных менингитов у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, В.В. Карасев и др.// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005.- №3.- С. 50-54.
6. Алексеева, Л.А. Лабораторные критерии эндогенной интоксикации при менингококковой инфекции у детей/ Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова// Педиатр.- 2011.- Т.2.-В.2.-С.8.
7. Бабаченко, И.В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний/ И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова// Terra Medica.- 2006.- № 4.- С. 35–39.
8. Башкиров, М.В. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия / М.В.Башкиров [др.]// Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии.- 1999.- №1.- С.4-11.
9. Белобородов, В.Б. Нерешенные вопросы менингококковой инфекции/ В.Б. Белобородов// Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение.- 2018.- №1.- С.46-53.
10. Бойко, А.Н. Ацетазоламид в детской неврологической практике: история и перспективы практического применения/ А.Н. Бойко, Е.И. Гусев, О.В. Быкова и др.// Вопросы современной педиатрии.- 2006.- Т.5, №3.- С.40-45.

11. Борщев, С.П. Исторические спирали интракраниальной терапии бактериальных менингоэнцефалитов: от прошлого к настоящему/ С.П. Борщев// ScienceRise.- 2015.- Т. 10, №3(15).- С. 131-138.
12. Бузунова, С.А. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов: Метод. Пособие / С. А. Бузунова, Г. С. Архипов, В. А. Исаков, и др.- Великий Новгород: Изд-во НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2007.- 32 с.
13. Быков, М.П. Анатомия головного мозга: Фотографический атлас/ М.П. Быков.- М.: Практическая медицина, 2009.- 96 с.
14. Васильева, Ю.П. Современные подходы в ультразвуковой диагностике нейроинфекций у детей / Ю.В.Васильева, Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев и др.// Педиатр.-2012. – Т. 3, № 1.– С. 22-28.
15. Васильева, Ю.П. Ультразвуковая и морфологическая картина субдурального пространства при гнойных менингитах и гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей/ Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев, В.В. Власюк// Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 26–28 марта 2012 г.- М., 2012.- С.82-83.
16. Ватазин, А.В. Влияние селективной адсорбции эндотоксина на летальность / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, М. Костич и др.// Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза: тезисы докладов Ежегодной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ совместно с 19-й конференцией Московского общества гемафереза, Москва, МОНИКИ, 18-20 мая 2011 г.- Москва, 2011. - С.10.
17. Венгеров, Ю.Я. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов/ Ю.Я. Венгеров [и др.]// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2018.- Т. 7, №1(24).- С. 78-85.
18. Венгеров, Ю.Я. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях/ Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, О.Е. Волкова и др.// Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2015.- Т. 20, № 3.- С. 17-22.
19. Виленский, Б.А. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей/ Б.А. Виленский.- СПб, 2006.- Изд. ФОЛИАНТ.- 512 с.
20. Власов, А.П. Коррекция патологических изменений системы гемостаза при синдроме эндогенной интоксикации/ А.П. Власов, Т.И. Григорьева, Н.Ю. Лещанкина и др.// Вестник новых медицинских технологий.- 2009.- Т.16, № 4.- С.83-84.
21. Гиматдинова, Е.В. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-

воспалительных процессах у детей/ Е.В. Гиматдинова, Р.М. Хайруллина, М.И. Гарипова и др.// Фундаментальные исследования.- 2011.- №10-2.- С. 280-282.

22. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга: (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений)/ В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина. - Иваново: ПресСто, 2011.- 532 с.

23. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания/ В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов.- Иваново: ПресСто, 2015.- 528 с.

24. Громов, В.С. К вопросу о взаимоотношении центральной и церебральной гемодинамики при внутричерепной гипертензии / В.С. Громов и др.// Интенсивная терапия.- 2007.- №3.- С.5-7.

25. Данилов, Д.Е. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах/ Д.Е. Данилов, И.А. Карпов, Л.П. Титов// Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 5.– С.61–65.

26. Евсюкова, И.И. Церебральная оксиметрия в неонатологии/ И.И. Евсюкова// Педиатр.- 2017.- Т.8, №4.- С. 86-91.

27. Жданов, К.В. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь/ К.В.Жданов, К.С.Иванов, С.М.Захаренко и др.// Военно-медицинский журнал.-2015.- Т. 336, №1.- С. 29-35.

28. Железникова, Г. Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний ЦНС: обзор литературы/ Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко// Ж. Инфектологии.- 2011.-Т.3, №2.- С.28-32.

29. Железникова, Г.Ф. Иммунные факторы в цереброспинальной жидкости при бактериальных, грибковых или паразитарных нейроинфекциях: обзор литературы/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева// Клиническая лабораторная диагностика.- 2012.- №11.- С. 43-47.

30. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте: Учебн. пособие для вузов/ Н.Н. Заваденко.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Юрайт, 2018.- 274 с.

31. Зарубина, И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами - быстродействующими корректорами метаболизма/ И.В. Зарубина// Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2002.- Т.1, № 1.- С.19-28.

32. Зенькова, С.К. Определение концентрации прокальцитонина в спинномозговой жидкости с целью дифференциальной диагностики бактериальных и небактериальных поражений ЦНС/ С.К. Зенькова [и др.]// Клиническая инфектология и паразитология.- 2017.- № 2.- С.168-176.

33. Зиновьева, О.Е. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей/ О.Е. Зиновьева, Е.Г. Роговина, Е.А. Тыринова// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.- 2014.- №1.-С.4–8.
34. Злотникова Т.В. Алгоритмы клиничко-нейросонографической диагностики и лечение бактериальных гнойных менингитов у детей: автореф. дисс...канд. мед. наук/ Т.В. Злотникова.- СПб., 2002.- 28с.
35. Иванов К.С. Менингококковая инфекция у лиц молодого возраста: Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. . д-ра мед. наук / К.С. Иванов. -Л., 1982.-30 с.
36. Ивановская, Т.Е. Патологическая анатомия (болезни детского возраста): Учебник для педиатр. фак. мед. ин-тов/ Т. Е. Ивановская, А. В. Цинзерлинг. – М.: Медицина, 1976.- 431 с.
37. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: Руководство для врачей /под ред. Б.Р.Гельфанда.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство».- 2009.-С.163-173.
38. Иова, А.С. Ультрасонография в нейрорпедиатрии/ А.С.Иова, Ю.А. Гармашов, Н.В. Андрущенко и др.- СПб., 1997. - 160 с.
39. Каплунова, О.А. Морфогенез синусов твердой оболочки головного мозга/ О.А. Каплунова, А.Ю. Фишман, В.В. Пивоварова// Журнал фундаментальной медицины и биологии.- 2016.-№2.- С.16-22.
40. Капустин, С.И. Наследственная тромбофилия – актуальная проблема современной медицины/ С.И. Капустин, М.Н. Блинов, Л.П. Папаян и др.// Медицинский академический журнал.- 2006.- Т.6, №1.- С.83-191.
41. Карнаева,Н. С. Клиничко-патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии при гнойных менингитах у детей : дисс...канд. мед. наук/ Н. С. Карнаева.- М., 2012.- 116с.
42. Карнеева, Ж.Н. Случай молниеносной формы гемофильной инфекции типа в у ребенка 6 месяцев (клиническое наблюдение)/ Ж.Н. Карнеева [и др.]// The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. -2016.- №4.- С. 123-125.
43. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: Пособие для врачей/ Под ред. Ю.В. Лобзина.- СПб., 2010.- 60 с.
44. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей/ В.Н. Команцев [и др.]// Журнал инфектологии.– 2013.– Т. 5, № 2. – С. 55–62.
45. Королева, И.С. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации/ И.С. Королева, М.А. Королева, А.А. Мельникова//

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.- 2017.- № 6.- С. 63-68.

46. Котлова, В.Б. Клинико-лабораторные особенности гнойных менингитов менингококковой этиологии у детей/ В.Б. Котлова, Л.А. Агишева, Н.В. Казарцева// Прикладные информационные аспекты медицины.- 2017.- Т. 20, №3.- С. 71-75.

47. Кручина, М.А. Случай благоприятного исхода субтотального синустромбоза церебральных сосудов у ребенка в периоде новорожденности/ М.А. Кручина, А.О. Хоменко, Н.Е. Соколова// Детская медицина Северо-Запада.- 2011.- Т.2, №1.- С.41-47.

48. Куприна, Н.П. Опыт применения цитокинов в лечении серьезных менингитов у детей / Н.П. Куприна, А.М. Земсков., С.П. Кокорева. и др.// Детские инфекции. - 2005. - № 1.- С. 57–61.

49. Кутищева, И.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей, роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболеваний: автореф. дисс....канд. мед. наук/ И.А. Кутищева.- Красноярск, 2010.- 25 с.

50. Лаврик, С.Ю. Применение цитофлавина у детей дошкольного и раннего школьного возраста с последствиями перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы/ С.Ю. Лаврик и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2016.- Т. 116., № 10.- С. 34-37.

51. Лазарев, В.В. Церебральная оксиметрия и нейромониторинг в диагностике вторичных повреждений головного мозга после внутричерепных кровоизлияний: автореф. дисс....канд. мед. наук/ В.В. Лазарев.- М., 2004.- 35с.

52. Ластовка, А.А. Стрептококки группы В, как одна из причин нейроинфекций у детей первого года жизни/ А.А. Ластовка, А.А. Астапов// Медицинский журнал.- 2016.- №1(55).- С. 55-61.

53. Лобзин, Ю.В. Бактериальный гнойный менингит и герпетическая инфекция/ Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, В.Е. Карев// Инфекционные болезни.- 2010.- Т.8, №4.- С.5-9.

54. Лобзин, Ю.В. Диагностическое и прогностическое значение определения десквамированных эндотелиальных клеток в цереброспинальной жидкости больных бактериальным менингитом/ Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, М.В. Клур и др.// Инфекционные болезни.- 2010.- Т.8, №2.- С.36-41.

55. Лобзин, Ю.В. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии/Ю.В.Лобзин, М.В.Иванова, Н.В. Скрипченко и др.//Инфекционные болезни:новости, мнения, обучение.-2018.-Т.7.-№1(24).-С.69-77.

56. Мазанкова, Л. Н. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы/ Л. Н. Мазанкова, Г. Д. Гусева, И. А. Солдатова// Детские инфекции.- 2018.- №1.-С.5-11.
57. Макаров, А.Ю. Достижения и проблемы современной ликворологии/А.Ю.Макаров//Неврологический журнал.-2009.-Т.14,№2.-С.4-10.
58. Макаров, И.В. Нарушение речевого развития у детей/ И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Социальная и клиническая психиатрия.- 2017.- Т.27, №4.- С.101-105.
59. Малахова, М.Я. Методы регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей/ М.Я. Малахова.- СПб., 1995.- 33с.
60. Малов, В.А. Антибиотикоассоциированные диареи/ В.А. Малов// Клиническая микробиология.- 2002.- Т. 4, № 1.- С. 185–197.
61. Манеров, Ф.К. Роль прокальцитонина и С-реактивного белка в алгоритме диагностики природы менингитов у детей/ Ф.К. Манеров [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2016.- Т. 95, №2.- С. 56-60.
62. Маньков, М. В. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей/ М. В. Маньков, Р. А. Насыров// Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2005.- №3.- С. 59-61.
63. Матвеев, С.Б. Системная оценка эндогенной интоксикации при различных неотложных состояниях/ С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.С. Богданова и др.// Неотложная медицинская помощь.- 2012.- №4.- С.17-21.
64. Мелехина Е.В. Случай пневмококкового менингита у ребенка раннего возраста с исходом в некупирующийся отек головного мозга с дислокацией ствола головного мозга/ Е.В. Мелехина [и др.] //Медицинский совет.- 2017.- №1. - С.193-197.
65. Мельникова Е.В. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / Е.В. Мельникова [и др.]// Consilium Medicum.- 2017.- Т.19, №2-1.- С. 8–13
66. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год: Информационно-аналитический обзор/ Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами.- 2017.- 36с.
67. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации протоколы лечения. 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/meningokokkovaya-infektsiyau-detej_14062/
68. Милованова, О.А. Неврологические осложнения и исходы бактериальных менингитов у детей/ О.А.Милованова, Л.Н. Мазанкова, Д.А.

Моисеенкова и др. //Журнал неврологии и психиатрии.- 2016.- №.4, Вып. 2.- С.4-11.

69. Михайленко, А.А. Отек-набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных/ А.А. Михайленко, В.И. Покровский. - М.: Медицина, 1997.- 352 с.

70. Мозговая кома при бактериальных гнойных менингитах у детей: диагностика, патогенез и тактика терапии: Пособие для врачей/ Сост. М.Н.Сорокина, М.В.Иванова, Т.В. Злотникова и др.- 1999.- СПб.: НИИДИ.- 34 с.

71. Молотилова, Т.Н. Сравнительная оценка биохимических характеристик спинномозговой жидкости и крови у больных менингитами различной этиологии: автореф. дисс...канд. мед. наук/ Т.Н. Молотилова.- М., 2012.- 30с.

72. Нагибина, М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дисс...докт. мед. наук/ М.В. Нагибина.- М., 2017.- 46с.

73. Нагибина, М.В. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011–2016 гг./М.В.Нагибина, Ю.Я.Венгеров, С.В.Матосова и др.// Инфекц.болезни: новости, мнения, обучение. -2018.Т.7, № 1-С.100-105.

74. Нагоев, Б.С. Значение определение средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы/ Б.С. Нагоев, М.И. Габрилович// Клиническая лабораторная диагностика.- 2000.- №1.- С.9-11.

75. Насыров, Р.А. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей/ Р.А. Насыров, М.В. Маньков// Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2005.- №3.- С.59-61.

76. Насырова, Ш.С. Определение уровня эндогенной интоксикации при сепсисе у детей раннего возраста/ Ш.С. Насырова// Клиническая лабораторная диагностика.- 2011.- № 6.- С.44-46.

77. Некрасова, К.С. Состояние когнитивной сферы у детей, перенесших гнойные и серозные менингиты/ К.С. Некрасова //Сибирское медицинское обозрение.- 2014.- №5(89).- С. 89-91.

78. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей/ С.А. Немкова// РМЖ. -2016. -Т. 24, №6. -С.368-372.

79. Немкова, С.А. Современные методы в комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта, детским церебральным параличом и черепномозговой травмой/ С.А. Немкова [и др.]// Фарматека.- 2015.- №11(304).- С. 37-44.

80. Пафифова А.С. Клеточные реакции ликвора при гнойных менингитах у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ А.С.Пафифова.- СПб., 1993. – С.6-12.
81. Пахалкова, Е.В. Цитокины и белки острой фазы как прогностические критерии течения менингитов и менингоэнцефалитов/ Е.В. Пахалкова// Материалы VI Российского съезда врачей инфекционистов, Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003г. СПб., 2003. – С.293-294.
82. Пентаглобин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2544.htm
83. Петрищев, Н. Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови/ Н. Н. Петрищев , О. А.Беркович , Т. Д.Власов и др. //Клин. лаборат. диагностика.- 2001.- №1. -С. 50-52.
84. Пизова, Н.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия и место ацетазоламида в лечении/ Н.В. Пизова// Consilium Medicum. Неврология и ревматология .- 2016.- №1.- С. 60–64.
85. Пилипенко, В.В. Бактериальные гнойные менингиты (клинико-лабораторная характеристика и патогенетические предикторы тяжелых форм заболеваний): дисс. ... докт. мед. наук/ В.В. Пилипенко.- СПб., 2011. - 257 с.
86. Поживил, А.С. Диагностика и лечение больных с венитрикулитами/ А.С. Поживил [и др.]// Вестник хирургии.- 2018.- Т. 177, № .1- С.94-99.
87. Попок, З.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургической операции: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ З.В. Попок.- М., 2010. – 22 с.
88. Рычкова, О. А. Дисфункция иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей/ О. А. Рычкова, Н. В. Скрипченко, Э. А. Кашуба// Инфекционные болезни.- 2009. - №2. - С. 32-37.
89. Сергеев, С.А. Роль генетического полиморфизма в развитии сепсиса у детей/ С.А. Сергеев, О.В. Струнин, Е.Е. Литасова//Патология кровообращения и кардиохирургия.- 2013.- Т.17, №4.- С. 69-62.
90. Скрипченко, Н.В. Гнойные менингиты у детей: Руководство для врачей/Н.В.Скрипченко, Ю.В.Лобзин, А.А,Вильниц.[изд.2-е перераб.] - СПб:СИНЭЛ,2017-404с.
91. Скрипченко, Н.В., Нейронспецифическая енолаза и белок s100 - биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение/ Н.В. Скрипченко, А.С. Широкова// Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2016.-№4(50).- С. 16-25.
92. Соколовская, Н.Е. Применение спектрального анализа ВНСММ плазмы и эритроцитов у пациентов отделения реанимации/ Н.Е. Соколовская,

М.А. Утенова, Е.И. Бондарчук// Клиническая лабораторная диагностика.- 2000.- №11.- С.3.

93. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей/ М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко.– М.: Медицина, 2003.– 320 с.

94. Сорокина, М.Н. Диагностика неврологических осложнений и неотложная терапия бактериальных нейроинфекций у детей: дисс....док. мед. наук/ М.Н. Сорокина.- СПб., 1992.-460 с.

95. Сорокина, М.Н. Мозговая кома при бактериальных гнойных менингитах у детей/ М.Н. Сорокина.– СПб., 2003.- С.19-28.

96. Способ дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов: пат. 2323444 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/53/ Хохлова З.А., Лыкова О.Ф., Захарова Е.В., Конышева Т.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"; № 2006117465/15; заявл. 22.05.06; опубл. 27.04.08, Бюл. № 12.

97. Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей: пат. 2541150 Российская Федерация, МПК G01N 33/48/ Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Мазаева Е.М., Бессонова Т.В., Вильниц А.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 2013158789/15, заявл. 27.12.2013; опубл. 10.02.15 Бюл. № 4.

98. Способ дифференциальной диагностики менингококкового и серозного менингита энтеровирусной этиологии на основании изучения свободнорадикального статуса ликвора у детей: пат. 2339039 Российская Федерация, МПК G01N 33/487/ Новик Е. С., Протасеня И. И., Молочный В. П.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "Дальневосточный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"; № 2007122573/15, заявл. 15.06.07; опубл. 20.11.08, Бюл. № 32.

99. Сосновский Е.А. Применение маркера протеина S-100 в диагностике и прогнозировании исходов лечения черепно-мозговой травмы Автореф. дис....канд. мед. наук / Москва, 2014. - с. 22

100. Трофимова, Т. Н. Лучевая диагностика гнойных менингитов/Т.Н.Трофимова// Гнойные менингиты у детей: Руководство для врачей/Н.В.Скрипченко, Ю.В.Лобзин, А.А,Вильниц.[изд.2-е перераб.]- 2017.- СПб:СИНЭЛ.-С. 265-283.

101. Устьянцева, И.М. С-реактивный белок как маркер тяжести синдрома системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии/ И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова, О.В. Петухова// Политравма.- 2008.- №3.- С.12-15.

102. Феклисова, Л.В. Менингит у пациентов детского отделения неспециализированного отделения/ Л.В. Феклисова// Инфекционные болезни.- 2015.-Т.15, №1.-С.79-83.
103. Хайруллина, Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике - опыт применения и перспективы использования/ Р.М. Хайруллина// Иммунология - 1998.- № 6.- С. 46-47.
104. Харченко, Г.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей/ Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, А.А. Кимирилов// Лечащий врач.- 2017.- №2.- С. 63.
105. Целипанова, Е.Е. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у детей Московской области/ Е.Е. Целипанова// Инфекционные болезни.- 2016.- Т.14, №1.- С. 86-89.
106. Цинзенрлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики/ В.А. Цинзенрлинг, М.Л. Чухловина.- СПб.: ЭЛБИС СПб, 2011.-С.152-200.
107. Чучин, М.Ю. Центральный синус-тромбоз в детском возрасте/ М.Ю. Чучин// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.– 2005.– № 2.– С.63–70.
108. Швец, О.Л. Морфологические особенности гипертоксических форм менингококковой инфекции у детей: автореф. дисс....канд.мед.наук/ О.Л. Швец. - СПб., 1995.- 24с.
109. Шипицына, Е.В. Профилактика неонатальных инфекций, вызываемых стрептококками группы В/ Е.В. Шипицына, А.М. Савичева// Журнал акушерства и женских болезней.- 2014.-№6.- С.4-14.
110. Щедеркина, И.О. Лечение судорог и эпилептического статуса в отделении интенсивной терапии многопрофильного педиатрического стационара: опыт применения внутривенных форм вальпроевой кислоты/ И.О. Щедеркина [и др.]//Фарматека. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2016.- №11(324).- С.61-67.
111. Abulhasan, Y.B. Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis/ Y.B. Abulhasan, H. Al-Jehani, M. Valiquette et al. // Neurocrit Care. 2013.- 19(2).-P.199-205.
112. Adriani, K.S. et al. Common polymorphisms in the complement system and susceptibility to bacterial meningitis / K.S. Adriani [et al.] // Journal of Infection.- 2013.- V. 66.-P. 255-262.
113. Águeda, S. Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children / S. Águeda, T. Campos, A. Maia // Braz J Infect Dis.- 2013.- V.17(4).-P.401–404

114. Ahmed, A.S. Follow-up of cases of Haemophilus influenzae type b meningitis to determine its long-term sequelae/ A.S. Ahmed, N.Z. Khan , M. Hussain et al.//J Pediatr. -2013.-V.163(1 Suppl).-S44-9.
115. Als,L.C.: Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children/ L.C. Als, S. Nadel, M. Cooper et al // Crit Care Med.- 2013.-V. 41.-P. 1094-1101.
116. Ampofo, K. et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection/ K. Ampofo, J. Bender, X. Sheng, et al. // Pediatrics.- 2008.-V.122.-P.229–237.
117. Ananth Ramakrishnan, K.Bacterial meningitis and brain abscess/ K.Ananth Ramakrishnan, M. Levin, S.N. Faust //Medicine.-2009.-V.37.-P.567–573.
118. Anderson, V. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset/ V.Anderson, , P. Anderson, K. Grimwood et al.// J Pediatr Psychol -2004.-V.29(2).-P.67–81.
119. Antoniuk, S.A. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae/ S.A.Antoniuk [et al.]// J. Pediatr (Rio J) -2011.-V.- 87(6).-V. 535-40.
120. Apgar, B.S. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. /B.S.Apgar, G.Greenberg, G. Yen // Am Fam Physician. -2005.-V.71 (5).-P. 903–910.
121. April, M.D. Emergency medicine myths: computed tomography of the head prior to lumbar puncture in adults with suspected bacterial meningitis - due diligence or antiquated practice?/ M.D. April , B. Long , A. Koyfman // J Emerg Med.- 2017.- V.53(3).-P.313-321.
122. Auriel, E., Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system./ E.Auriel, K. Regev, A.D. Korczyn.// Handb Clin Neurol.- 2014.-V.119.-P.577–584.
123. Ballabh, P. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications./ P.Ballabh, A.Braun, M.Nedergaard // Neurobiol. Dis.- 2004.-V.1.-P. 1–13.
124. Banerjee, A. Bacterial pili exploit integrin machinery to promote immune activation and efficient blood-brain barrier penetration / A. Banerjee, B.J. Kim, E.M. Carmona et al.// Nat Commun.- 2011.-V.2.-P.139–51.
125. Bao, X. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis / X.Bao, V.Wong // Pediatr. Neurol. – 1998.- 19(2).-P.109-112.
126. Baranger, K. Endogenous and synthetic MMP inhibitors in CNS physiopathology./ K. Baranger, S. Rivera, F.D. Liechti et al. // Prog. Brain Res.-2014.-V 214.-P. 313–351.

127. Bargui, F Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department/ F. Bargui [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012.-V.171(9).-P.1365-71.
128. Barichello, T. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis./ T Barichello, GD Fagundes, JS Generoso et al. // *J Med Microbiol.*- 2013.-V. 62.-P. 1781–1789.
129. Baruah, D. Ultrasound Evaluation of Acute Bacterial Meningitis and its Sequale in infants / D.Baruah, N.Gogoi, R.K. Gogoi // *Ind J Radiol Imag.* –2006.-V.16(4).- P.553-558.
130. Batra, P. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures/ P.Batra, S. Gupta, S. Gomber et al.// *Pediatr. Neurol.* 2011.- V.44(1).-P.35-39.
131. Behrens, A. Transcranial doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure / A. Behrens, N. Lenfeldt, K. Ambarki et al.//*Neurosurgery.*-2010.-V.66(6).-P1050–1057.
132. Berndsen, M.R. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus* infections in the postvaccination era: results from a long-term population-based study / M.R.Berndsen, H Erlendsdóttir, M.Gottfredsson // *Clin Microbiol Infect.*- 2012.-V.-18P.918–923.
133. Bhattacharyya, S. Antibiotic-associated encephalopathy./ S Bhattacharyya , RR Darby , P Raibagkar et al.//*Neurology.*-2016 .-V.86(10).-P.963-971.
134. Bilavsky, E. The diagnostic accuracy of the 'classic meningeal signs' in children with suspected bacterial meningitis/ Bilavsky E [et al.]// *Eur J Emerg Med.* – 2013.- V.20(5).-P.361-363.
135. Bodilsen, J. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study// J.Bodilsen, M.Dalager-Pedersen, H.Schonheyder, H. Nielsen // *Scand J Infect Dis.*- 2014.-V.46(6).-P.418-425.
136. Bodilsen, J. Hydrocephalus is a rare outcome in community-acquired bacterial meningitis in adults: a retrospective analysis/ J. Bodilsen, H.C. Schonheyder, H. Nielsen // *BMC Infect Dis.*- 2013.-V.13.-P.321.
137. Bodilsen, J. Stroke in community-acquired bacterial meningitis: a Danish population-based study/ J.Bodilsen [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.*-2014.-V.20.-P. 18–22.
138. Boelman Antithrombotic Therapy for Secondary Stroke Prevention in Bacterial Meningitis in Children/ Boelman et al // *The Journal Of Pediatrics.*- 2013.-V.165, Issue 4. P. 647-649.

139. Bonaviaa, A. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review/ A.Bonaviaa , A.Groffb , K. Karamchandania [et al.]// *Blood Purif.*- 2018.-V.46.-P.337–349.
140. Borshchov S.P., Matiash V.I., Shlapak I.P. A comparative study of levofloxacin concentrations in the cerebrospinal fluid after intravenous and intrathecal administration in patients with meningoencephalitis/ S.P.Borshchov, V.I.Matiash, I.P.Shlapak.//*Медицина неотложных состояний.*-2015.-№1(64).- С. 117-120.
141. Brandi, G. Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury/ G. Brandi, M. Bechir, S. Sailer, // *Acta Neurochir (Wien).*-2010.-V.152(6).-P.965–972.
142. Brouwer M. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and metaanalysis/ M.Brouwer, J.de Gans, S.Heckenberg et al. // *Lancet Infect Dis.*- 2009.-V.9(1).-P.31-44.
143. Brouwer, M. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. / M.Brouwer, G.Thwaites, A.Tunkel et al.// *Lancet.*- 2012.-V.380(9854).-P.1684-1692.
144. Brouwer, M. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis./ M.Brouwer, A.Tunkel, D.van de Beek // *Clin Microbiol Rev.* -2010.-V.23.-P.467-492.
145. Brouwer, M.C. Corticosteroids for acute bacterial meningitis/ MC Brouwer [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015.-9:CD004405.-
146. Buerki, S.E. Inflammatory markers in pediatric stroke: An attempt to better understanding the pathophysiology/ S.E. Buerki [et al.] // *European journal of paediatric neurology.*-2016.-V.20.-P. 252-260.
147. Butler, D.F. Changing Epidemiology of Haemophilus influenzae in Children/ D.F. Butler, A.L.Myers // *Dis Clin N Am.*- 2018.-V.32.-P.119–128.
148. Buysse, C.M. Surviving meningococcal septic shock in childhood: long-term overall outcome and the effect on health-related quality of life. / C.M. Buysse, L.C. Vermunt, H. Raat et al. // *Crit Care.*- 2010.-V.14.-P.124.
149. Campbell H. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015/ Campbell H. [et al.]// *EuroSurveill.*- 2015.- 20(28).- pii=21188.-Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21188> A.
150. Carcillo Joseph, A. Multiple Organ System Extracorporeal Support in Critically Ill Children / A. Carcillo Joseph // *Pediatr Clin N Am.*-2008.-V.55.-P. 617–646.

151. Cardim, D. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? / D. Cardim, C. Robba, M. Bohdanowicz et al.//*Neurocrit Care* /-2016.-V.25, Issue3,P 473–491.
152. Cardim,D. Assessment of non-invasive ICP during CSF infusion test: an approach with transcranial Doppler/ D. Cardim, M. Czosnyka, J. Donnelly et al. // *Acta Neurochir. (Wien)* 2016.-158(2).-P.279–87.
153. Carville, K.S. Increase in meningococcal serogroup W disease, Victoria, Australia, 2013–2015/ K.S. Carville, K. Stevens, A. Sohail et al. // *Emerg Infect Dis.*-2016.-V.22.-P.1785–1787.
154. Casado-Flores, J. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis/ J. Casado-Flores, J. Aristegui, C.R. de Liria et al. // *Eur J Pediatr.*- 2006.-V.165(5).-285–289.
155. Cascio, A. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature/ A.Cascio, A.Conti, L.Sinardi et al.// *International Journal of Infectious Diseases* 2010.-V.-14.-P. 572–579.
156. Casella, E.B. Sequelae from meningococcal meningitis in children: a critical analysis of dexamethasone therapy/ E.B. Casella, S. Cypel, A.A. Osmo et al. // *Arq Neuropsiquiatr.*- 2004.-V.62.-P.421-428.
157. Champfleur, N. M. Imaging of the pre- chiasmatic optic nerve/ N. M.Champfleur, N.Leboucq, S.M.Champfleur et al.//*Diagnostic and Interventional Imaging.*-2013.-Vol. 94, № 10- P. 973–984.
158. Chana. P. Potential role of the Virchow Robin space in the pathogenesis of bacterial meningitis/ P. Chana , D. J.Meerdinkb, J.A. Uchizono //*Medical Hypotheses.*-2017.-V.109.-P. 114–118.
159. Chow, B.W. The Molecular Constituents of the Blood–Brain Barrier/ B.W.Chow, C.Gu //*Trends in Neurosciences.*- 2015.- V. 38, No.10.-P.598-608.
160. Citton, V. Early Cortical Cytotoxic Edema in Meningococcal Meningitis/ V.Citton //*Pediatric Neurology.*- 2009- V. 41, No. 2.-146-150.
161. Ciurea, V. Neurosurgical management of brain abscesses in children/ V.Ciurea, F.Stoica, G.Vasilescu // *Acta Neuropatologica.*-1998. -V.46.- P. 3.
162. Cohen, R. Bacterial meningitis antibiotic treatment / R.Cohen [et al.]//*Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie.*- 2017.- V.24, Issue 12S.- P. S42-S45.
163. Costerus, J.M. Community-acquired bacterial meningitis./ J.M. Costerus [et al.]//*Curr Opin Infect Dis.*-2017.-V.30(1).-P.135-141.
164. Costerus, J.M. Cranial computed tomography, Lumbar puncture, and clinical deterioration in bacterial meningitis: a nationwide cohort study/ J.M. Costerus,

M.C. Brouwer, M.E. Sprengers et al. // *Clinical Infectious Disease*.-2018.-V.67(6).-P.920-926.

165. Coutinho, L.G. Cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profile in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis / L.G. Coutinho [et al.] // *BMC Infect Dis*.- 2013.-V. 13.-P.326.

166. Curtis, S. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data/ S. Curtis [et al.] // *Pediatrics*.-2010.-V.126(5).-P.952-960.

167. Dando, S.J. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion/ S.J. Dando [et.al.] // *Clin Microbiol Rev*.-2014.- V.27(4).-P.691-726.

168. Daoud, A.S. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis/ A.S.Daoud, A.Baticha, M.Al Sheyyab et al // *Eur J Pediatr*.- 1999.-V. 158.-P.230–233.

169. Dashti, A. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis/ A.Dashti, S.Alizadeh, A. Karimi// *Medicine (Baltimore)*. -2017 .-V. 96(35).- e7637.

170. de Barros A. Rapidly progressive bilateral postmeningitic deafness in children: Diagnosis and management/ A.de Barros [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*.-2014.-V.131.-P. 107–112.

171. de Jonge, R.C. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies/ R.C. de Jonge, A.M. van Furth, M. Wassenaar et al. // *BMC Infect Dis*.- 2010.-V.-10.-P.232–46.

172. Dellinger, R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes et al. // *Crit Care Med*.- 2013.-V.41(2).-P.580-637.

173. Dellinger,R.P. Effect of targeted Polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level / R.P.Dellinger, S.M.Bagshaw, M.Antonelli et al // *JAMA*.-2018.-V.-320(14).-P.1455-1463.

174. Desmond A. Recognising and Treatment Seeking for Acute Bacterial Meningitis in Adults and Children in Resource-Poor Settings: A Qualitative Study/ A.Desmond [et al.]// *PLoS ONE* 8(7): e68163. doi:10.1371

175. Dlamini, N. Cerebral Venous Sinus (Sinovenous) Thrombosis in Children/ N.Dlamini, L.Billinghurst, F. J. Kirkham // *Neurosurg Clin N Am* .- 2010.-V.21.-P. 511–527

176. Domingo, P. Relevance of genetically determined host factors to the prognosis of meningococcal disease / P. Domingo, E. Muniz-Diaz, M.A. Baraldes, et al. // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.-2004.-V. 23,Issue8.-P. 634–637.

177. Donald, N. Ultrasound evaluation of brain infections and its complications in Nigerian infants/ N.Donald, I.Olalekan, T.Olugbenga // *Trop Doct* .- 2010.-V. 40.-P.178-180.
178. Doran, S.K. Host-pathogen interactions in bacterial meningitis/ S.K.Doran, M.Fulde, N.Gratz et al.//*Acta Neuropathol.*-2016.-V.131.-P. 185-209.
179. Dubos, F. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study/ F. Dubos, B.Korczowski, D.Aygun et al. // *Arch Pediatr Adolesc Med.*- 2008.-V.162(12).-P.1157-1163.
180. Eccher, M: Cerebral edema and intracranial pressure/ M. Eccher, J.I. Suarez // *Critical Care Neurology and Neurosurgery*. 2004:Humana Press.-P 47–100.
181. Edmond, K. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis/ K. Edmond [et al.] //*Lancet Infect Dis* -2010.-V.10.-P.317–328.
182. Edmond, K. Prospective cohort study of disabling sequelae and quality of life in children with bacterial meningitis in urban Senegal / K.Edmond, Y.Dieye, U.Griffiths et al. // *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1023-1029.
183. Edouard, A.R. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension/ AR Edouard, E Vanhille, S Le-Moigno et al.// *Br J Anaesth.* -2005.-V.94(2).-P.216–221.
184. Erdema, H. Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis / H.Erdema , D.Ozturk-Enginb, Y.Cagc et al.//*International Journal of Infectious Diseases.*-2017.- V.65.-P. 107–109.
185. Ericsson, A.C. Reactivation of herpes simplex type 1 in pneumococcal meningitis.// *J.Clin.Virol.*-2015.-V6.-P.100-102.
186. Fayyaz, J. Age related clinical manifestation of acute bacterial meningitis in children presenting to emergency department of a tertiary care hospital/ J. Fayyaz [et al.] // *J Pak Med Assoc* .-2014.- V.64(3).- 296-299.
187. Ferber-Viart, C. Otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials in children with neurological afflictions./ C.Ferber-Viart, R.Duclaux, C. Dubreuil// *Brain Dev.* 1994.- V.16(3).-P.213-218.
188. Fernandes, D. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: Retrospective study/ Fernandes D. [et al.] // *J. of Critical Care.*- 2014.-V.29.- 347–350.
189. Figaji, A.A. Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury/ AA Figaji, E Zwane, AG Fieggen et al. // *Surg Neurol.*-2009.-V.72(4).-P.389–394.

190. Filho, E.M. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children / E.M. Filho, S.M. Horita, A. E. Gilio et al. // *J Emerg Med.* -2014.-V. 7.-P. 14.
191. Fiser, D.H. Assessing the outcome of pediatric intensive care. / D.H. Fiser // *J Pediatr* 1992.-V.121.-P.68–74
192. Fitzgerald, M.J.T. Clinical neuroanatomy and neuroscience: 6th edition / M.J.T. Fitzgerald, Gruener G., Mtui E.-2012: Elsevier.-P.45-69.
193. Fitzwater, S.P. Bacterial Meningitis in Children <2 Years of Age in a Tertiary Care Hospital in South India: An Assessment of Clinical and Laboratory Features / S.P. Fitzwater [et al.] // *J Pediatr.* - 2013.-V.163.-S32-37.
194. Focke, N.K. Distributed limbic gray matter atrophy in patients after bacterial meningitis / K. Kallenberg [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2012.-V. 34.-P. 1164-1167.
195. Frankel, D.A. High-resolution sonographic determination of the normal dimensions of the intracranial extraaxial compartment in the newborn infant / Frankel D.A., Fessell D.P., Wolfson W.P. // *J. Ultrasound Med.* -1998.-V. 17.-P411–415.
196. Fritz, D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis / D. Fritz, M.C. Brouwer, D. van de Beek // *Neurology.* -2012.-V.79(22).-P.2177-2179.
197. Fugate J.E. Infectious causes of stroke / J.E. Fugate [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2014.-14 (9).-P.869-880.
198. Galanakis, E. Escherichia coli K1 induces IL-8 expression in human brain microvascular endothelial cells / E. Galanakis, F. Di Cello, M. Paul-Satyaseela et al. // *Eur Cytokine Netw.* -2006.-V.17.-P.260–65.
199. Galper, M.W. Cranial meninges, imaging of the brain / M.W. Galper [et al.] CHAPTER 8 // 2013, 101- 140
200. Gaschignard, J. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years / J. Gaschignard [et al.] // *J. Pediatr Infect Dis.* - 2011.-V.30(3).-P.212-217.
201. Gerber, J. Increased mortality and spatial memory deficits in TNF-alpha-deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis / J. Gerber, T. Bottcher, M. Hahn et al. // *Neurobiol Dis.* - 2004.-V.16.-P.133–138.
202. Glimaker, M. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis: rationale for revised guidelines / M. Glimaker, B. Johansson, M. Bell et al. // *Scand J Infect Dis.* - 2013.-V.45.-P.657-663.
203. Glimaker, M. Intracranial pressure targeted treatment in acute bacterial meningitis increased survival / M. Glimaker, B. Johansson, H. Halldorsdottir et al. // *Lakartidningen.* -2014/-V.111(51-52).-P2288-2291.
204. Goodkin, H.P. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston / H.P. Goodkin, M.B. Harper, S.L. Pomeroy // *Pediatrics.* - 2004.-V.- 113.-P.1765-1770.

205. Grände, Y.B. Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis / YB Grände [et al.]//*Neurocrit Care*.-2013.-V.19(2).-P.199-205.
206. Grandgirard, D. The Causative pathogen determines the inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis/ Grandgirard D. et al.//*Mediators of Inflammation*.- 2013.- Article ID 312476.- 12 p.
207. Grandgirard, D. Meningitis in neonates: bench to bedside / D.Grandgirard, S.Leib // *Clinics in Perinatology*.- 2010.- V.37.- Issue 3.- P. 655-676.
208. Guarner, J. Neutrophilic bacterial meningitis: pathology and etiologic diagnosis of fatal cases/ J.Guarner [et al.] // *Modern Pathology*.-2013.-V.26.-P.1076–1085.
209. Gupta, N. Neonatal cranial sonography: ultrasound findings in neonatal meningitis-a pictorial review. / N. Gupta , H. Grover , I. Bansal et al.//*Quant Imaging Med Surg*.-2017.-V.7(1).-P.123-131.
210. Haarman, E.G. Cushing's Triad in Pneumococcal Meningitis Due to Brainstem Ischemia: Early Detection by Diffusion-Weighted MRI/ E.G. Haarman [et al.] // *Pediatric Neurology*.-2007.-V.38, (4).-P.276-278.
211. Hajj-Ali R.A. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis/ R.A.Hajj-Ali, L.H. Calabrese // *J. of Autoimmunity*.- 2014.-V.48-49.-P.149-152.
212. Hall, S.K. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein / S.K. Hall, D.G. Perregaux, C.A. Gabel et al. // *Arthritis & Rheumatism*.-2004.-V.50.-P.1976-1983.
213. Halperin, S.A. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease/ S.A. Halperin, J.A. Bettinger, B. Greenwood et al.//*Vaccine*.- 2012.- V.30(Suppl 2).-B26–36.
214. Harris, E. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review/ E. Harris, S.M. Schulzke, S.K. Patole // *Paediatr Drugs*.- 2010.-V.12.-P.301-311.
215. Hase, R. Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: a case report and review of the literature/ R. Hase, N. Hosokawa, M. Yaegashi, K. Muranaka // *Can J Infect Dis Med Microbiol*.- 2014.-V.25(5).-P.249–251.
216. Heckenberg ,S.G. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis./ S.G. Heckenberg , M.C.Brouwer , A. van der Ende et al.//
217. Hernandez, M.I. Stroke patterns in neonatal group B streptococcal meningitis/ M.I.Hernandez [et al.]// *Pediatr Neurol*.- 2011.-V. 44.-P.282-288.
218. Hill, D. J. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease/ D. J.Hill, N. J. Griffiths, E. Borodina, M. Virji, // *Clin. Sci*.-2010.-V.118(9).-P.547-564.
219. Hladovec,J. Circulating endothelial cells as a sign off vessel wall lesion./ J. Hladovec//*PhysiolBohemoslov*.-1978.-V.27.-P.140.

220. Hoogman, M. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis/ M.Hoogman, D.van de Beek, M.Weisfelt et al.// *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.- 2007.-V.78(10).-P.1092-1096.
221. Huy, N.T. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis/ N.T. Huy, N.T.H. Thao, D.T.N. Diep et al // *Crit Care*.- 2010.-14.-P. R240.
222. Iba T. Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial / T. Iba, L.Fowler // *J. of Int. Care*.-2017.-V.5.-P.40
223. Incesu L, and Khosla A: Imaging in bacterial meningitis.<http://emedicine.medscape.com/article/2015.-341971-overview>
224. Infante, J.R. Cerebrospinal fluid S-100 protein levels in neurological pathologies./ J.R.Infante, A. Martínez, J. Ochoa // *J Physiol Biochem*.- 2003.- V.59(4).- P.255-261.
225. Ionita C.C.Acute Ischemic Stroke and Infections// *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 20, No. 1 (January-February), 2011: pp 1-9
226. Ishiwada, N.H. The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines / N.H.Ishiwada, K.Hishiki, S.Nagasawa et al.//*Vaccine*, 2014.-Volume 32, Issue 42.- P. 5425-5431.
227. Jaimes, F et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: a randomized clinical trial (The HETRASE Study) / F. Jaimes, G. De La Rosa, C .Morales et al.//*Crit Care Med*.- 2009.- V.37.-P.1185-1196.
228. Jaremko, J. L. Patterns of complications of neonatal and infant meningitis on MRI by organism: A 10 year review / J. L. Jaremko et al.//*European Journal of Radiology*.- 2011.-V.80, Issue 3, P.821-827.
229. Jayasinghe, S.S. Hearing impairment in children following bacterial meningitis; assessed with brainstem auditory evoked response (BSAER) / S.S.Jayasinghe, K.D. Pathirana, G.Vimalasena Tharanga D. // *Galle Medical Journal*, - 2012.-V. 17, N. 1.-P.1-4.
230. Jit, M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: A systematic review and meta-analysis/ M.Jit//, *Journal of Infection* (2010) 61, 114-124
231. Joffe, AR Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review/ A.R. Joffe // *J. Intensive Care Med*.- 2007.-V. 22(4).-P.194-207
232. Kak, V. Immunotherapies in Infectious Diseases/ V.Kak // *Med Clin N Am*.- 2008.-V.96.-P. 455–474.

233. Kanoh, Y. Serum metalloproteinase-2 levels indicate blood-CNF barrier damage in patients with infectious meningitis./ Y.Kanoh, T. Ohara, M.Kanoh//*Inflammation*.-2013.-V.31.-P.99-104
234. Karaiskos, I. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review /I.Karaiskos, L.Galani, F.Baziaka et al. //*International Journal of Antimicrobial Agents*.- 2013.-V.-41.-P.499–508.
235. Karppinen, M. Hearing impairment after childhood bacterial meningitis dependent on etiology in Luanda, Angola/ M. Karppinen, T. Pelkonen, I. Roine et al. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.- 2015.-V.79.-P.1820-1826.
236. Kashif, F.M. Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure / F.M. Kashif, G.C. Verghese, V. Novak //*Sci Transl Med*.- 2012 .-V.4(129).-P. 129-144.
237. Kawaguchi T. Clinico-radiological features of subarachnoid hyperintensity on diffusion-weighted images in patients with meningitis / T.Kawaguchi [et al.]//*Clinical Radiology*.- 2012.-V.67.-P. 306-312.
238. Keaveney, A.M. Critical illness polyneuropathy in adults after cardiac surgery: a case study/ A.M.Keaveney // *Am. J. Crit. Care* .-2004.-V.13(5).- 421–424.
239. Kępa, L Evaluation of cerebrospinal fluid S100B protein concentration in patients with purulent, bacterial meningitis - own observations/ L. Kępa, B.Oczko-Grzesik // *Przegl Epidemiol*. 2013;67(3):415-9
240. Kępa, L. Cerebrospinal fluid ferritin concentration in patients with purulent, bacterial meningitis – own observations/ L. Kępa, B. Oczko-Grzesik, W. Stolarz, et al.//*Przegl Epidemiol*.- 2016.-V.70(4).-P.593-603.
241. Khandaker, G.M. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis / G.M. Khandaker, J. Stochl, S. Zammit et al.//*Ann Epidemiol*.- 2015.-25(4).-P.236-42.
242. Khawcharoenporn, T. Apisarnthanarak A, Mundy LM. . Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review./ T.Khawcharoenporn, A. Apisarnthanarak, L.M. Mundy. //*Clin. Microbiol. Infect*.-2010.- V.16.-P.888–894.
243. Kim, K. S. Acute bacterial meningitis in infants and children / K. S. Kim // *Lancet Infect. Dis*.- 2010.-V.- 10.-P. 32-42.
244. Kim, K.S. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier/ K.S. Kim // *Nat Rev Microbiol*.- 2008.-V.6.-P.625-34.

245. Kishk ,N.A. Optic nerve sonographic examination to predict raised intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension: The cut-off points / Kishk NA, Ebraheim AM, Ashour AS et al.//*Neuroradiol J.*- 2018.-V.31(5).-P.490-495.
246. Klobassa ,D.S. The burden of pneumococcal meningitis in Austrian children between 2001 and 2008/ D.S. Klobassa, B. Zoehrer, M. Paulke-Korinek et al.//*Eur J Pediatr.*- 2014.-V.173.-P.871-878.
247. Knol, M.J. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study/ M.J. Knol, S.J.M. Hahne, J.Lucidarme et al.//*Lancet Public Health.*-2017.-V 2(10).-P.473-482.
248. Koedel, U. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis/ U.Koedel, M.Klein, H.W. Pfister // *Curr Opin Infect Dis.*- 2010.-V. 23.-P. 217-223.
249. Kombogiorgas, D. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature/ D. Kombogiorgas, R. Seth, R. Athwal et al // *Br J Neurosurg.*- 2007.-V. 21.-P. 603-609.
250. Koomen, I. Parental perception of educational, behavioural and general health problems in school-age survivors of bacterial meningitis/ I Koomen, DE Grobbee, A Jennekens-Schinkel, rt al.// *Acta Paediatr .*-2003.-V.92.-P.177-185.
251. Kowalik, M. M. Coagulation, coma, and outcome in bacterial meningitis–an observational study of 38 adult cases / M.M. Kowalik, T. Smiatacz, M. Hlebowicz, R. Pajuro, H. Trocha // *J. Infect.*- 2007.- V.55.-P.141-148.
252. Kremer Hovinga, J.A., A functional single nucleotide polymorphism in the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene associates with outcome of meningococcal disease/ J.A. Kremer Hovinga, R.F. Franco, M.A. Zago et al.// *J. Thromb Haemost.*- 2004.-V.2.-P.54-57.
253. Kriz, P. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century / P Kriz, H Wieffer, K Holl et al.//. *Expert Rev Vaccines.*- 2011.-V.10(10).-P.1477–86.
254. Kulik, D. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis / D.Kulik [et al.]//*The J. of Emergency Medicine.*- 2013.-V.- 45, No. 4.-P. 508-519.
255. Kumpf, O. Genetic influence on bloodstream infections and sepsis/ O. Kumpf, R.R.Schumann / //*International Journal of Antimicrobial Agents.*- 2008.-32S.-S44–S50.
256. Kutlesa, M.B. Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis-historical control study/ M.Kutlesa, D.Lepur, B.Barsic //. *Clinical Neurology and Neurosurgery.*-2014.-V. 123.-P. 181–186.

257. Kutz, J.W. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. / J.W. Kutz, L.M. Simon, S.K. Chennupati et al. //Arch Otolaryngol Head Neck Surg.- 2006.-V.132.-P. 941-945.
258. Kwambana-Adams, B. Rapid replacement by nonvaccine pneumococcal serotypes may mitigate the impact of the pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial ecology/ Kwambana-Adams B. et al. //www.nature.-2017.-| DOI:10.1038/s41598-017-08717-0.
259. Ladhani, S. European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants. Invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 1996–2006 / S Ladhani, MP Slack, PT Heath et al. // Emerg Infect Dis.- 2010.-V.16.-P.455-463.
260. Ladhani, S.N., Beebeejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarski E, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales./ S.N. Ladhani, K. Beebeejaun, J. Lucidarme et al.// Clin Infect Dis.- 2015.-V.60.-P.578–85.
261. Laupland, K.B. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / K.B.Laupland, A.W. Kirkpatrick, A.Delaney // Crit Care Med.- 2007.-V.35.-P.2686–2692.
262. Le, A. Bedside Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter as a Predictor of Increased Intracranial Pressure in Children / A. Le, M.E. Hoehn, M.E. Smith et al. // Ann. Emergency Medicine. - 2009.-V.53, № 6.- P. 785-791.
263. Lee, E.L. Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis/ E.L. Lee, M.J. Robinson, M.L. Thong et al. // J Pediatr.-1977.-V. 91.-P. 991-995.
264. Leib, S.L. Pathogenesis of bacterial meningitis / S.L. Leib , M.G. Tauber //Infect Dis Clin North Am.-1999-V.13(3).-P.527-548.
265. Li, J. Meningococcal disease and control in China: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative (GMI) / J.Li [et al.] //Journal of Infection.- 2018.-V. 76(5).-P.429-437.
266. Li, S: Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: a meta-analysis/ S. Li, X. Huang, Z. Chen et al.// Int J Infect Dis.- 2013.-V.17.-P.12-23.
267. Lian, D. Exogenous BDNF increases neurogenesis in the hippocampus in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis/ D.Lian [et al.]//Journal of Neuroimmunology .-2016.- V.-29.-P.446–455.
268. Liechti, F. Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies/ F.Liechti, D.Grandgirard, S.Leib // Future Microbiology.- 2015.-V.10 (7).-P. 1195-1213.

269. Lin, M. Evolving trends of neonatal and childhood bacterial meningitis in northern Taiwan/ M.C.Lin, N.C. Chiu, H.Chi et al. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.*-2015.- P.1-6.
270. Lin, W-L. Analysis of clinical outcomes in pediatric bacterial meningitis focusing on patients without cerebrospinal fluid pleocytosis/ W-L Lin, H. Chi, F-Y. Huang et al. // *J Microb Immunol Infect.*- 2016.-V.49.-723-728.
271. Liu G. Risk factors for an adverse outcome of childhood bacterial meningitis/ G. Liu [et al.] // *J Clin Pediatr.*- 2011.-V.29(2).-P.148-52.
272. Lowe,L.H. State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation / L.H. Lowe, Z. Bailey // *AJR Am J Roentgenol.*- 2011.-V.196.-P.1028-33.
273. Lucas, M.J. Sequelae of bacterial meningitis/ M.J. Lucas [et al.] // *Journal of Infection.*- 2016.-V. 73.-P. 18-27.
274. Luksic, I. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence/ I. Luksic [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2013.-V.54(6).-P. 510-518.
275. Lummel, N. Spectrum and Prevalence of Pathological Intracranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Acute Bacterial Meningitis/ N. Lummel et al. // *Clin Neuroradiol.*- 2016.- V.26(2).-P.159-167.
276. Maconochie, I.K. Fluid therapy for acute bacterial meningitis/ I.K. Maconochie, S. Bhaumik // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2016.- Issue 11, Art. No.: CD004786.
277. Maissan, I.M. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure/ I.M. Maissan, P.J. Dirven, I.K. Haitzma et al.// *Neurosurg.*- 2015.-V.123(3).-P.743-747.
278. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>
279. Manocha, S. Fibrinogenbeta gene haplotype is associated with mortality in sepsis / S. Manocha, J.A. Russell, A.M. Sutherland et al.// *J. Infect.*- 2007.-V.54.-P.572-577.
280. Marmarou, A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema / A.Marmarou // *Neurosurg Focus*-2007.-V.22(5)-E1
281. Martínez-Cruz, C.F. Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City)/ C.F. Martínez-Cruz, A. Poblano, L.A.Fernández-Carrocerá // *Arch.Med.Res.*-2008.- 39(7).-P.686-94.
282. Mayer, J.D Chong J.Y. Critical care management of increased intracranial pressure/ J.D. Mayer, J.Y.Chong // *J.Intensive Care Med*-2002.-V.17.-P.55-67.

283. Mazeraud, A. Neuroanatomy and physiology of brain dysfunction in sepsis/ A.Mazeraud [et al.] //Clin Chest Med.- 2016.-V.37.-P. 333-345.
284. McCracken, G.H. Intraventricular gentamicin therapy in Gram-negative bacillary meningitis of infancy/ G.H. McCracken, S.G. Mize, N.Threlkeld // Lancet.- 1980.-V.1.-P.787-791.
285. McGill, F. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults/ F. McGill, R.Heyderman, B.Michael et al. // J. Infect.- 2016.-V.72(4).-P.405-438.
286. Mendizabal, M. Prognostic indicators in bacterial meningitis: a case-control study/ M. Mendizabal [et al.] //Braz j infect. Dis.-2013.-V.17(5).-P.538-544.
287. Michinaga, S. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs/ S. Michinaga, Y. Koyama // Int. J. Mol. Sci. 2015.-V.16(5).-P.9949-9975.
288. Minati, L. Intra- and extra-cranial effects of transient blood pressure changes on brain near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements/L.Minati//J.Neurosci.Meth.-2011.-V.197-P.283-288.
289. Minns, R.A. Subdural haemorrhages, haematomas, and effusions in infancy/ R.A.Minns // Arch Dis Child.- 2005.-V. 90.-P. 83-84.
290. Mishal J. Community acquired acute bacterial meningitis in children and adults: An 11-year survey in a community hospital in Israel / J.Mishal [et al.] //European Journal of Internal Medicine.- 2008.-V.19.- P.421-426.
291. Mitaka, C. Polymyxin B-immobilized fiber columns hemoperfusion therapy for septic shock / C.Mitaka, M.Tomita// Shock.- 2011.-V.36 (4).-P. 332-338.
292. Mohan, S. Imaging of Meningitis and Ventriculitis/ S.Mohan [et al.] //Neuroimag Clin N Am .-2012.-V.22.-P.557-583.
293. Molyneux, E. 5 Versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study/ E. Molyneux, S.Q. Nizami, S. Saha et al.// Lancet.- 2011.-V. 377.-P. 1837-1845.
294. Molyneux, E.M. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children/ E.M. Molyneux [et al.]// Pediatr. Infect. Dis. J. - 2014; V.33 (2).-P.214-216.
295. Mook-Kanamori, B.B. Cerebrospinal fluid complement activation in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis/ B.B. Mook-Kanamori [et al.]//J.of Infection.- 2014.- V.68.-P.542-547.
296. Mook-Kanamori, B.B. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis/ B.B. Mook-Kanamori [et al:] // Clin Microbiol Rev.- 2011.- V.24(3).-P.557-591.

297. Morales Casado, M.I. Ability of procalcitonin to predict bacterial meningitis in the emergency department/ M.I. Morales Casado [et al.]//*Neurologia*.-2016.-V.31(1).-P.9-17.
298. Morís,G. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited/ G. Morís and J. C. Garcia-Monco// *J. Am. Med. Association*.-2014.-V.174, №9.-P.1511-1512
299. Mortazavi, M.M. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. / M.M. Mortazavi, A.K. Romeo, A. Deep et al.//*J Neurosurg*.-2012- V.116(1).-P.210-221.
300. Mourvillier, B. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial./ B.Mourvillier, F.Tubach, D. van de Beek et al. // *JAMA*.-2013.- V. 310(20).-P. 2174–2183.
301. Mukai, A.O. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children/ A.O. Mukai [et al.]// *Pediatr Neurol*.- 2006.-V.34.-P. 25-29.
302. Mustapha, M.M. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex/ M.M. Mustapha, J.W. Marsh, L.H. Harrison //” *Vaccine*.- 2016.-V. 34(13).-P.1515-1523.
303. Najaf-Zadeh A. Risk of Bacterial Meningitis in Young Children with a First Seizure in the Context of Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis/ A.Najaf-Zadeh [et al.] // *PloS one*.- 2013.-V.8.-Issue 1.- e55270.-8p.
304. Nakamura, Y. Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study/ Y.Nakamura et al.// *Critical Care*.-2017.-V. 21.-134
305. Namani, S.A. Mortality from bacterial meningitis in children in Kosovo./ S.A. Namani [et al.] // *J. Child Neurol*. – 2012.-V. 27(1).-P.46-50.
306. Namani, S.A. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo)/ S.A. Namani [et al.] // *Childs Nerv Syst*. – 2013.-V.29(2).-P.275-280.
307. Namani, S.A. Predictors for Neurologic Complications of Bacterial Meningitis in Children in KosovoMaced/ S. Namani, R. Koci, D.Kreshnike // *J Med Sci*.- 2011.-V. 15.-P.75-80.
308. Namani,S. The outcome of bacterial meningitis in children is related to the initial antimicrobial therapy / S.Namani, R.Koci, K.Dedushi // *The Turkish J. of Pediatrics*.-2010.-V.52.-P.354-359.
309. Nau R., Djukic M., Spreer A., Eiffert H. Bacterial meningitis: new therapeutic approaches// *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013.-11(10):1079–1095,

310. Naveen P., Satyen K., Satish S. et al. Pneumocephalus in neonatal meningitis // *The Pediatric Infectious Disease Journal* – 2008 – V. 27 № 12 – P.1118-1119.
311. Nepal P. et al. Role of spinal ultrasound in diagnosis of meningitis in infants younger than 6 months//*Eur J Radiol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.018>
312. Nigrovic, L. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*/ L.Nigrovic, R.Malley, C.Macias et al. // *Pediatrics*.-2008.-V.122(4).-P.726-730.
313. Nunez-Batalla, F. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children/ F.Nunez-Batalla, G. Trinidad-Ramos, J.M.Sequi-Canet et al. // *Acta Otorrinolaringologica Espanola*.-2012.-V. 63(5).-P.382-390.
314. Ogunlesi TA et al: Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. -2015.-11.-CD010435.
315. Okik I.O. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study//*Lancet Infect Dis* 2014; 14: 301–07
316. Oliveira et al. Brain Magnetic Resonance Imaging of Infants with Bacterial Meningitis//(*J Pediatr* 2014;165:134-9)
317. Ostergaard, C. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection/ C.Ostergaard, H.Konradsen, S.Samuelsson // *BMC Infect Dis*.- 2005.-V.5.-P.93.
318. Pan S. et al. Efficacy of intravenous plus intrathecal/ intracerebral ventricle injection of polymyxin B for post-neurosurgical intracranial infections due to MDR/XDR *Acinetobacter baumannii*: a retrospective cohort study/ S.Pan, X.Huang,Y.Wang et al. // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*.-2018.-V.7,:8.-1-9.
319. Pan, Y.L. Relationship between cerebrospinal fluid protein content and severity and prognosis of children with purulent meningitis/ Y.L. Pan, Z.D. Lin// *Med Coll*.- 2011.-V.41(5).-483-485.
320. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period /S.K.Panugant, K.Nadel //*Principles and Practice of Pediatric Inf. Dis.*, 5th edition.-2018.-V.40.- 278-287.
321. Parnia, S. Cerebral oximetry during cardiac arrest: a multicenter study of neurologic outcomes and survival/ S. Parnia, J. Yang, R. Nguyen et al.//*Crit Care Med*.-2016.-V.44.-P.1663–1674.
322. Payen, D.M. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial/ D.M. Payen, J. Guilhot, Y. Launey et al. // *Intensive care medicine*.- 2015.-V.41(6).-P.975-84

323. Pelkonen, T.H. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial/ T.Pelkonen, I.Roine, M.L.Cruzeiro et al. // *The Lancet. Inf. Dis.*-2011.-V.11 (8).-P.613–621.
324. Peltola, H. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol/ H. Peltola, I. Roine, J. Fernandez et al.// *Pediatrics.*- 2010.-125(1).-P.1–8.
325. Peltola, H., et al.: Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / H. Peltola[et al.] // *Clin Infect Dis* -2007.-V. 45.-P. 1277-1286
326. Peng, H.L.et al. Risk factors for poor prognosis in children with refractory purulent meningitis and the discharge criteria/ H.L.Peng, Y.Hu, H.J.Chen et al.// *Journal of Infection and Public Health* -2018.-V.11.-P. 238–242.
327. Peterkovic, V. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis/ V Peterkovic, V. Trkulja, M Kutlesa et al.// *Neurology* -2012.-V.79(15).-P.1563-1569.
328. Prasad, R. Cerebrospinal Fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in Children With Bacterial Meningitis/ R.Prasad // *Pediatric Neurology.*- 2014.-V.50.-P.60-65.
329. Proulx, N. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis/ N.Proulx, D., Fréchet, B.Toye et al. // *QJM.*- 2005.-V.98(4).-P.291-298.
330. Raffiz, M. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting raised ICP in adult traumatic and non-traumatic neurosurgical patients/ M.Raffiz , J.M. Abdullah // *Am J Emerg Med.* 2017.-V.35(1).-P.150-153.
331. Ramakrishnan, M. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review/ M.Ramakrishnan [et al.] // *BMC Medicine.*-2009.-V.7(47).-P.1-17.
332. Ramantani, G. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery / G Ramantani, H.Holthausen // *Epileptic Disord.*- 2017.-V. 19 (2).-P.117-136.
333. Raslan, A. Medical Management of Cerebral Edema / A.Raslan, J. Bhardwaj // *Neurosurg Focus.*-2007.-Vol.-22.-N5.-E12.
334. Read, R.C. An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease/ R.C. Read, N.J. Camp, F.S. di Giovine et al. // *J. Infect Dis.*-2000.-V.182.-P.1557-1560.
335. Richard, G.C. Meningitis in children: diagnosis and treatment for the emergency clinician. / G.C. Richard et al.// *Clin Ped Emerg Med.*- 2013.-V.14(2).-P.146-56.
336. Rodenburg-Vlot, M. Systematic Review: Incidence and course of hearing loss caused by bacterial meningitis: in search of an optimal times audiological follow-

up./ M. Rodenburg-Vlot, L. Ruytjens, R. Oostenbrink et al. //Otol Neurotol.-2016.-V. 37.-1–8.

337. Roed, C. Educational achievement and economic selfsufficiency in adults after childhood bacterial meningitis/ C. Roed, L.H. Omland, P. Skinhoj et al. // JAMA.-2013.-V.309.-P.1714-1721.

338. Rohlwink, U.K. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections/ U.K. Rohlwink, A.A.Figaji // Clinical Chemistry.-2014.-V.60.-P.-823–834.

339. Roine, I. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Concentrations in Childhood Bacterial Meningitis/ I. Roine [et al.] //Pediatr Infect Dis J. -2014.-V.33.-P.675–679.

340. Roque, P. J. Optic nerve ultrasound for the detection of elevated intracranial pressure in the hypertensive patient / P. J. Roque, T. S. Wu, L.Barth et al.// Amer. J. of Emergency Med.- 2012. - V. 30, № 8.- P. 1357–1363.

341. Rosenberg H.K. Bacterial meningitis in infants: sonographic features/ H.K. Rosenberg, R.S. Levine, K. Stoltz et al.//AJNR Am J Neuroradiol.-1983.-V.4.-P.822-825.

342. Rosenberg, G. Brain Edema and Disorders of Cerebrospinal Fluid Circulation/ G.Rosenberg / PART III Neurological Diseases and Their Treatment In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J., eds. Neurology in Clinical Practice, 5th edition.-2008.- Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann Elsevier.-P.1261-1278.

343. Saha, S.K. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study/ S.K. Saha, N.Z. Khan, A.S. Ahmed et al.// Clin Infect Dis.- 2009.- 48(Suppl. 2).-S90-96.

344. Saito, N. Efficacy of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion for patients with septic shock caused by Gram-negative bacillus infection/ N. Saito, K. Sugiyama, T. Ohnuma et al.//. PLoS ONE.- 2017.- 12(3).- e0173633.

345. Sanders M. Addition of host genetic variants in a prediction rule for post meningitis hearing loss in childhood: a model updating study/ M.Sanders, C.J. Rogier, B.T.Caroline et al.//BMC Infectious Dis.- 2013.-V.13(340).-P.1-8.

346. Savulescu, C. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study/ Savulescu C [et al.]//Lancet.-2017.-V. 5(8).-P.648-656.

347. Schmidt, B. Comparison of different calibration methods in a non-invasive ICP assessment model./B. Schmidt ,D. Cardim, M. Weinhold et al.//Acta Neurochir Suppl.-2018.-V.126.-P.79-84.

348. Schuh S. et al. Determinants of timely management of acute bacterial meningitis in the ED/ S.Schuh [et al.] //Am. J. of Emerg.Med.- 2013.-V.31.-P.1056–1061.
349. Schut E.S. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis./ ES Schut [et al.]// Neurocrit Care.-2012.-V.16(3).-P.421-427.
350. Sfaihi., L. Bacterial meningitis in children: epidemiological data and outcome/ L. Sfaihi [et al.] //Tunis Med.- 2014.-V.92(2).-P.141-146.
351. Shah SS Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates.Cochrane Database of Systematic Reviews / Shah SS, Ohlsson A, Shah VS. //- 2012, Issue 7.- Art.,N. CD004496. DOI: 10.1002/14651858.CD004496.pub3 2012
352. Shamliyan T et al: Evidence Review: Empiric Antibiotics in Patients with Bacterial Meningitis/ T. Shamliyan et al. // Elsevier Evidence-Based Medicine Center.- 2015.
353. Shane A. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes / A.Shane, B.Stoll // J. Journal of Infectionю-2014.-V. 68.-P24-32.
354. Shinjoh, M. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013-2015- 3 -5 years after the wide use of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae conjugated vaccines/ M.Shinjoh, Y.Yamaguchic, S.Iwata //J Infect Chemother.- 2017.-V.23.-P. 427-438.
355. Shrikanth, V. Hypoglycorrhachia in adults with community-acquired meningitis: etiologies and prognostic significance / V.Shrikanth [et al.]// Int. J.of Inf. Dis.-2015.-V. 39.-P.39–43.
356. Singer, A.J. Cerebral oximetry levels during CPR are associated with return of spontaneous circulation following cardiac arrest: an observational study/ AJ Singer, A Ahn, LA Inigo-Santiago et al.//Emerg Med J .-2015.-V.32.-P.353–356.
357. Singhi, S. Increase in serum osmolality is possible mechanism for the beneficial effects of glycerol in childhood bacterial meningitis/ S. Singhi, A. Jarvinen, H. Peltola // Pediatr Infect Dis J.- 2008.-V.27.-P.892-896.
358. Snedeker, J.D. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study/ JD Snedeker [et al.]// Pediatrics.-1990.-V.86(2).-P.-163-170.
359. Soliman, I. New Optic Nerve Sonography Quality Criteria in the Diagnostic Evaluation of Traumatic Brain Injury/ I Soliman, GGRJ Johnson, LM Gillman et al.//.Crit Care Res Pract.- 2018.-[электронный ресурс] <https://doi.org/10.1155/2018/3589762>
360. Stefanelli, P. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C/clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016/ P. Stefanelli, A.Miglietta, P. Pezzotti//Eurosurveillance.- 2016.-V. 21(12).- www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30176

361. Sudarsanam, T.D. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease/T.D. Sudarsanam, P. Rupali, P. Tharyan et al.// *Cochrane Database Syst Rev.*- 2017.- Issue 6. Art. N° CD005437. DOI: 10.1002/14651858.CD005437.pub4
362. Syrogiannopoulos, G.A. Subdural collections of fluid in acute bacterial meningitis: a review of 136 cases/ G.A. Syrogiannopoulos, J.D. Nelson, G.H. McCracken // *Pediatr Infect Dis.*-1986.-V.5.- P. 343-352.
363. Tamune, H. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis/ H.Tamune [et al.]//*Am.J Emerg Med.*-2013.- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.11.030>
364. Techasaensiri, B. Viral coinfections in children with invasive pneumococcal disease/ B. Techasaensiri, C. Techasaensiri, M. Mejias et al.// *Pediatr Infect Dis J.*- 2010.-V.29.-P.519–523.
365. Theodoridou, K. Association of treatment for bacterial meningitis with the development of sequelae/ Theodoridou K. [et al.]//*Int J of Inf Dis.*-2013.-V.17.-P.707-713.
366. Tibussek, D. Late-onset group B streptococcal meningitis has cerebrovascular complications/ D. Tibussek [et al.]// *J Pediatr.*- 2015.-V.166(5).-1187-1192.
367. Too L.K. The pro-inflammatory cytokine interferon-gamma is an important driver of neuropathology and behavioural sequelae in experimental pneumococcal meningitis/L.K. Too [et al.] / *Brain, Behavior, and Immunity* .-2014.-V.40.- P. 252-268.
368. Troendle, M. Fulminant bacterial meningitis due to *Neisseria meningitidis* with no pleocytosis on lumbar puncture / M.Troendle, D.Willis //*Am. J of Em. Med.*.- 2017.-V.35.-P.198.
369. Tsang, R.S.W. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016/ RSW Tsang, L Hoang, GJ Tyrrell et al.// *Can Commun Dis Rep.*- 2017.-V.43.-P.144-149.
370. Tunkel, A.R. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis./ A.R. Tunkel, B.J.Hartman, S.L. Kaplan et al. // *Clin Infect Dis.*- 2004.- V. 39.-P:1267-1284.
371. Tunkel, A.R. Subdural empyema, epidural abscess, and suppurative intracranial thrombophlebitis/ A.R.Tunkel/ Mandell GL, Bennet JE, Dolin R.Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. 8th ed. 2015.- Philadelphia:Elsevier Saunders.-P. 1177-1185.
372. Ungerer R.L.S. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection/ R.L.S.Ungerer, O.Lincetto, W.McGuire et al.// In: *The Cochrane Library.*-2004, ISSN:1469-493X.-

<http://www.biomedsearch.com/nih/Prophylactic-versus-selective-antibiotics-term/15495071.html>

373. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis/ D.van de Beek, C. Cabellos, O.Dzupova et al. // *Clin Microbiol Infect.*- 2016.-V.22(Suppl 3).-S37-62.
374. van de Beek, D. Nosocomial bacterial meningitis/ D. van de Beek, J.M. Drake, A.R. Tunkel // *N Engl J Med.*- 2010.-V. 362.-P.146.
375. van Well, G.T. Polymorphisms in toll-like receptors 2, 4, and 9 are highly associated with hearing loss in survivors of bacterial meningitis/ G.T. van Well [et al.]// *PLoS ONE.*-2012.- V.7.- Issue 5.- e35837.-www.plosone.org.
376. Vasilopoulou, V. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a greek meningitis registry/ V. Vasilopoulou, M. Karanika,.K.Theodoridou // *BMC Infectious Diseases.*- 2011.-V. 11 (1).-P.214-218.
377. Velkov,T. et al. Polymyxins for CNS infections: Pharmacology and neurotoxicity/ T.Velkov et al.//*Pharmacology & therapeutics.*-2018.-V.181.-P.-85-90.
378. Viallon, A. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights/ A.Viallon, E.Botelho-Nevers, F.Zeni // *OAEM.*-. 2016.-V.8.-P.7-16.
379. Vikse, J. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and metaanalysis/ J.Vikse, B.Henry, J.Roy et al. // *Int J Infect Dis.*- 2015.-V.38.-P.68-76.
380. Wakerley, B. Non-invasive intracranial pressure monitoring with transcranial Doppler in a patient with progressive cerebral venous sinus thrombosis/ B Wakerley, K Yohana, T.H. Luen et al.//. *J Neuroimaging.*- 2014.-24(3).-302-304.
381. Wall, E.C. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis / E.C. Wall, K.M. Ajdukiewicz, R.S. Heyderman, P. Garner //*Cochrane Database Syst Rev* .-2013.-V.-3.-CD008806.
382. Watkin, P. The longitudinal follow up of a universal neonatal hearing screen: the implications for confirming deafness in childhood/ P.Watkin, M. Baldwin // *Int J Audiol.*- 2012.-51(7).-P.519-528.
383. Weerkamp, N. Herpes reactivation in patients with bacterial meningitis/ N Weerkamp [et al.]//*Journal of Infection.*-2008.-V. 57.-493-505.
384. Wei, T. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and MetaAnalysis/ T.Wei, Z.Hu, B.Qin et al.// *Medicine (Baltimore).*- 2016.-V.95(11).-e3079.
385. Weiss, N. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases/ N.Weiss, F.Miller, S.Cazaubon et al.// *Biochim. Biophys. Acta.*-2009.- V.4.- P. 842–857.

386. Westendorp, R.G. Variation in plasminogenactivator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock/ R.G .Westendorp, J.J. Hottenga, P.E.Slagboom// Lancet 1999.-V.354.-P.561-563.
387. Whittaker R. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014 / R.Whittaker [et al.] //Vaccine 35 (2017) 2034–2041.
388. Whittaker, R. Invasive H. influenzae Disease, Europe, 2007–2014/ R.Whittaker [et al.]// Emerg. Inf. Dis. -2017.-V. 23, No. 3.-P.396-404.
389. Widmann, C.N. Long-term cerebral consequences of sepsis/ C.N.Widmann, M.T.Heneka //Lancet Neurol.- 2014.-V.13.-P. 630–636.
390. Wiener-Vacher, S.R.Vistibular Impairment after Bacterial Meningitis Delays Infant Postuomotor Development/ S.R.Wiener-Vacher, R.Obeid, M.Abou-Elew//J Pediatr.- 2012.-V.161.-P.246-51.
391. Wilson, J.T. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use/ J.T. Wilson, L.E. Pettigrew, G.M. Teasdale // J Neurotrauma.- 1998.-V.15(8).-P.573-585.
392. Worsoe, L. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis/ L.Worsoe, P.Caye-Thomasen, C.Brandt // Clin Infect Dis. - 2010.-V.51(8).-P.917-924.
393. Wright, V. Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: The role of susceptibility and severity genes / V.Wright [et al.] // Vaccine.- 2009 V.27S.- B90–B102.
394. Wu, T.J. Subdural empyema in children-20 year experience in a medical center/ Wu TJ, Chiu NC, and Huang FY: // J Microbiol Immunol Infect.- 2008.-V.41.- P. 62-67.
395. Yan S.B. Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C/ S.B. Yan, D.R.Nelson // Crit Care Med.-2004.-V.32(Suppl. 5).-S239–246.
396. Yelehe-Okouma ,M. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review./ M.Yelehe-Okouma , J Czml-Garon , E. Pape et al.// Fundam Clin Pharmacol.-2018.- V.32(3).-P.252-260.
397. Yikilmaz, A. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants / A.Yikilmaz, G.Taylor // Pediatr Radiol.- 2008.-V. 38.- P.129-137.
398. Zhang, Y. Diagnostic accuracy of routine blood examinations and CSF lactate level for post-neurosurgical bacterial meningitis /Y.Zhang [et al.]//International Journal of Infectious Diseases 59 (2017) 50-54.
399. Ziai, W.C. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis/ W.C. Ziai, J.J.Lewin // Curr Opin Neurol.- 2009.-V. 22.-P. 277.

400. Zweifel, C. Reliability of the blood flow velocity pulsatility index for assessment of intracranial and cerebral perfusion pressures in head-injured patients/ C. Zweifel, M. Czosnyka, E. Carrera et al.// *Neurosurgery*.- 2012.-V.71(4).-P.853-861.
401. Zwienburg, P. Interleukin-18 gene-deficient mice show enhanced defense and reduced inflammation during pneumococcal meningitis/ P. Zwienburg, T. van der Poll, S. Florquin et al.// *J Neuroimmun.*- 2003.-V.138.-P.31-7.
402. Zysset-Burri, D.C. Vitamin B6 reduces hippocampal apoptosis in experimental pneumococcal meningitis/ DC Zysset-Burri, CL Bellac, SL Leib, M.Wittwer // *BMC Infect. Dis.* -2013.-V.13 (393), №11(324).-P. 61-67.

Список сокращений.

АД-артериальное давление
 АСВП- акустические стволовые вызванные потенциалы
 АЧТВ- Активированное частичное тромбопластиновое время
 ГМЭ-гнойный менингоэнцефалит
 БЭА-биоэлектрическая активность
 ВВЗ(VVZ)-вирус варицелла зостер
 ВГЧ6 (НН6)-вирус герпеса человека 6 типа
 ВНСММпл- вещества низкой и средней молекулярной массы плазмы
 ВНСММэр- вещества низкой и средней молекулярной массы эритроцитов
 ВП – вызванные потенциалы
 ВПГ(HSV)-вирус простого герпеса
 ВПС-врожденный порок сердца
 ВПШ-внутриперитонеальное шунтирование
 ВИ-врожденная инфекция
 ВЧГ- внутричерепная гипертензия
 ВЭБ (EBV)-вирус Эпштейна Барра
 ГМ- гнойный менингит
 ГФМИ-генерализованная форма менингококковой инфекции
 ДВС-синдром –синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДНКЦИБ (Центр) – Детский Научно-Клинический Центр инфекционных болезней
 ДЭЦ – десквамированные эндотелиоциты
 Ед-единицы
 ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
 ЗН-зрительный нерв
 ИВЛ- искусственная вентиляция легких
 ИКК- интракраниальный кровоток
 ИКО-интракраниальные осложнения
 ИФА-иммунноферментный анализ
 ИЦХ –иммуноцитохимия
 КС – критическое состояние
 КТ-компьютерная томография
 ЛФК-лечебная физкультура
 Лф-лимфоциты
 МИ-менингококковая инфекция

ММ- менингококковый менингит
ММО-мягкая мозговая оболочка
МН-моноклеары
МНО-международное нормализованное отношение
МНЭ-менингит неуточненной этиологии
Мо-моноциты
МПЩ – межполушарная щель
МРТ-магнитно-резонансная терапия
МСМ-молекулы средней массы
Мф-макрофаги
НПВС- нестероидные противовоспалительные средства
НП-неотложная помощь
НСГ-нейросонография
НФ-нейтрофилы
ОГМ-отек головного мозга
ОКИ-острая кишечная инфекция
ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения
Оп. (ОП)-оптическая плотность
ОРВИ, ОРИ-острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН-острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОЦК-объем циркулирующей крови
ОЦН-острая церебральная недостаточность
ПВ- протормбиновое время
ПД – потенциал действия
ПКТ-прокальцитониновый тест
ПМ/ ПМЭ- пневмококковый менингит/менингоэнцефалит
ПМР-психомоторное развитие
ПН- полинуклеары
ПНДР-психоневрологический дом ребенка
ППМА- правая передняя мозговая артерия
ППЦНС- перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР-полимеразная цепная реакция
ШИГМ –шкала исходов гнойных менингитов
РАЛ-реакция агглютинации латекса
САП-сударахноидальное пространство
СДВГ-синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СДВ-субдуральный выпот
СМА –средняя мозговая артерия

СНСАДГ-синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
СНТ-сенсоневральная тугоухость
СПИ-скорость проведения импульса
ЛП- люмбальная пункция
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ- С реактивный белок
СРО – свободно-радикальное окисление
ССВР-синдром системной воспалительной реакции
СШ-септический шок
ТВ-тромбиновое время
ТГТ – тест генерации тромбина
ТЗРР-темповая задержка речевого развития
ТКД – транскраниальный доступ
ТКДГ- транскраниальная доплерография
ТМ – тромбомодулин
Тр-тромбоциты
ТХУ – трихлоруксусная кислота
у.е.-условные единицы
УЗДГ-ультразвуковая доплерография
УЗ-ультразвук
УС-ультрасонография
ФТЛ-физиотерапевтическое лечение
ХЛ - хемилюминисценция
ЦДК-цветное доплеровское картирование
ЦМВ(СМV)/ ЦМВИ – цитомегаловирус/цитомегаловирусная инфекция
-цитомегаловирусная инфекция
ЦНС-центральная нервная система
ЦСЖ- цереброспинальная жидкость
ЧД- частота дыханий
ЧН- черепные нервы
ЧСС- частота сердечных сокращений
ШЗН- ширина зрительного нерва
ШКГ- шкала ком Глазго
ЭИ-эндогенная интоксикация
ЭНМГ-электронейромиография
Эр-эритроциты
ЭЭГ-электроэнцефалография
DWI – (ДВИ) диффузионно взвешанное изображение
ЕТР – эндогенный потенциал тромбина

FLAIR - (Fluid Attenuation Inversion Recovery)-методика , обеспечивающая подавление сигнала свободной воды)

Hib, Hib-M -Haemophilus influenza, гемофильный менингит

Ig-иммуноглобулин

IL (ИЛ)- интерлейкин

k-коэффициент распределения, равный ВНСММпл./ВНСММэр

NM- Neisseria.meningitidis

RR-(relative risk)относительный риск

Se- чувствительность

SP- Streptococcus pneumoniae

Sp- специфичность

TNF-α - фактор некроза опухоли альфа

VLD,VLS- боковые желудочки (левый, правый)

Приложение А.
(справочное)

Таблица А.1 – Шкала оценки уровня сознания А.Н.Коновалова- Л.Б.Лихтермана

Уровень сознания	Клиническая характеристика
Ясное	Полная сохранность сознания, адекватная реакция на окружающую обстановку, полная ориентация, бодрствование.
Умеренное оглушение	Умеренная сонливость, частичная дезориентация, брадифрения, замедленное выполнение команд.
Глубокое оглушение	Выраженная сонливость, дезориентация, затруднение речевого контакта, односложные ответы на повторные вопросы, выполнение простых команд.
Сопор	Глубокое нарушение сознания при сохранении целенаправленных защитных движений, открывание глаз на болевые и звуковые раздражители, эпизодически односложные ответы на многократные повторения вопроса, неподвижность или автоматизированные стереотипные движения, потеря контроля за тазовыми функциями.
Умеренная кома (I)	Отсутствие сознания, хаотические некоординированные защитные движения на болевые раздражители, отсутствие открывания глаз на раздражители, контроля за тазовыми функциями.
Глубокая кома (II)	Отсутствие сознания, отсутствие защитных движений, нарушение мышечного тонуса, угнетение сухожильных рефлексов, грубое нарушение дыхания, сердечно-сосудистая недостаточность.
Запредельная кома (III)	атония, арефлексия, витальные функции поддерживаются дыхательными аппаратами и сердечно-сосудистыми препаратами.

Таблица А.2 – Шкала комы Глазго (для взрослых и детей старше 4-х лет)

Тест	Баллы
Открывание глаз	
Спонтанное	4
Реакция на голос	3
Реакция на боль	2
Реакция отсутствует	1
Вербальный ответ	
Не нарушена	5
Спутанная речь	4
Непонятные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
Двигательная реакция	
Выполнение движений по команде	6
Локализация раздражения (отталкивание)	5

Тест	Баллы
Отдергивание конечностей в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация)	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация)	2
Отсутствие движений	1

Таблица А.3 - Шкала комы Глазго (для детей младше 4-х лет)

Тест	Баллы
Открывание глаз	
Произвольное	4
Реакция на голос	3
Реакция на боль	2
Реакция отсутствует	1
Речевая реакция	
Ребенок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен	5
Ребенка при плаче можно успокоить, интерактивность неполноценная	4
При плаче успокаивается, но ненадолго, стонет	3
Не успокаивается при плаче, беспокоен	2
Плач и интерактивность отсутствуют	1
Двигательная реакция	
Выполнение движений по команде	6
Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
Отдергивание конечностей в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация)	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация)	2
Отсутствие движений	1

Интерпретация:

15 баллов – сознание ясное

10-14 баллов – умеренное и глубокое оглушение

8-10 баллов – сопор

6-7 баллов – умеренная кома

4-5 баллов – терминальная кома

3 балла – гибель коры головного мозга

Приложение Б.
(справочное)

Таблица Б.1 Шкала исходов Рэнкин

Балл	Признак
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справиться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала
6	Смерть

Таблица Б.2 Шкала исходов Глазго расширенная Glasgow Outcome Scale

Балл	Признак
1	смерть
2	стойкое вегетативное состояние. Отсутствие проявления корковых функций
3	Тяжелые нарушения жизнедеятельности. Пациент в сознании но инвалидизирован. В повседневной жизни зависит от окружающих в связи с двигательными и/или умственными нарушениями
4	Умеренные нарушения жизнедеятельности. Пациент инвалидизирован, но независим. Инвалидизация включает различные проявления афазии, гемипареза или атаксии, нарушения интеллекта, памяти, поведения
5	Хорошее восстановление. Восстановление нормальной деятельности даже в случаях минимального неврологического или психологического дефицита

Приложение В.

(справочное)

Таблица В.1. Режимы нейросонографии.

Режимы НСГ	Основные элементы НСГ-изображения в норме
F ₀ (3,5S*)	Крыша орбиты, продольная щель большого мозга, лобные доли.
F ₁ (3,5S)	Обонятельные борозды, продольная щель большого мозга, возвышение, малые и большие крылья клиновидной кости, борозды конвексимальной поверхности мозга, боковые щели мозга, лобные и височные доли мозга.
F ₂ (3,5S)	Средние мозговые артерии, боковые щели мозга, боковые желудочки, мозолистое тело, островки, лобные и височные доли мозга, височные кости.
F ₃ (3,5S)	Боковые и третий желудочки, зрительные бугры, хвостатые ядра, сосудистые сплетения, мозолистое тело, прозрачная перегородка, височные доли, ножки мозга.
F ₄ (3,5S)	Четвертый желудочек, червь мозжечка, полушария мозжечка, края тенториального отверстия, ствол мозга, щель Бита, височные доли, островки, зрительные бугры, сосудистые сплетения, боковые желудочки, намет мозга.
F ₅ (3,5S)	УС-феномен «звезда» сосудистые сплетения, пластинка четверохолмия, намет мозжечка, затылочная кость, пирамиды височных костей, мозжечок, теменные и затылочные отделы коры головного мозга.
F ₆ (3,5S)	Сосудистые сплетения, намет мозжечка, мозжечок, мозолистое тело, серп большого мозга, УС-феномен «кукла».
F ₇ (3,5S)	Серп большого мозга, полюс затылочной доли, задние отделы теменных долей.
S ₀ (3,5S)	Третий желудочек; водопровод мозга, четвертый желудочек, поясная борозда, мозолистое тело, прозрачная перегородка, межжелудочковое отверстие, извилины большого мозга, кости основания передней черепной ямки, межножковая цистерна, большое крыло клиновидной кости, мост, передняя цистерна моста, продолговатый мозг, большая затылочная цистерна, мозжечок, затылочная доля, пластинка четверохолмия, цистерна пластинки четверохолмия, межталамическое сращение.
S ₁ (3,5S)	Таламо-каудальная вырезка, зрительный бугор, сосудистое сплетение, головка хвостатого ядра, передний рог бокового желудочка, кости основания передней черепной ямки, межножковая цистерна, мост мозга, передняя цистерна моста, продолговатый мозг, мозжечок, четвертый желудочек мозга, пластинка четверохолмия, цистерна пластинки четверохолмия.
S ₂ (3,5S)	Тело, передний, задний и нижний рога бокового желудочка, сосудистое сплетение с его клубком, кости основания передней, средней и задней черепной ямки, палатка мозжечка, затылочная кость, большое затылочное отверстие.
S ₃ (3,5S)	Островок, его борозды и извилины.
F ₃ (5L*)	Серп большого мозга, межполушарная щель, сагиттальный синус, боковые и третий желудочки, зрительные бугры, хвостатые ядра, сосудистые сплетения, мозолистое тело, прозрачная перегородка.
ТН ₀ (3,5S)	Средний мозг, цистерны основания мозга, задняя мозговая артерия, медиобазальные отделы лобной и височной долей, боковая щель мозга.
ТН ₀ (5L)	Гомолатеральный височный рог, конвексимальная поверхность коры височной доли, средняя мозговая артерия, цистерны основания мозга, средний рог.

Режимы НСГ	Основные элементы НСГ-изображения в норме
F ₀ (3,5S*)	Крыша орбиты, продольная щель большого мозга, лобные доли.
F ₁ (3,5S)	Обонятельные борозды, продольная щель большого мозга, возвышение, малые и большие крылья клиновидной кости, борозды конвексимальной поверхности мозга, боковые щели мозга, лобные и височные доли мозга.
F ₂ (3,5S)	Средние мозговые артерии, боковые щели мозга, боковые желудочки, мозолистое тело, островки, лобные и височные доли мозга, височные кости.
F ₃ (3,5S)	Боковые и третий желудочки, зрительные бугры, хвостатые ядра, сосудистые сплетения, мозолистое тело, прозрачная перегородка, височные доли, ножки мозга.
F ₄ (3,5S)	Четвертый желудочек, червь мозжечка, полушария мозжечка, края тенториального отверстия, ствол мозга, щель Бита, височные доли, островки, зрительные бугры, сосудистые сплетения, боковые желудочки, намет мозга.
F ₅ (3,5S)	УС-феномен «звезда» сосудистые сплетения, пластина четверохолмия, намет мозжечка, затылочная кость, пирамиды височных костей, мозжечок, теменные и затылочные отделы коры головного мозга.
F ₆ (3,5S)	Сосудистые сплетения, намет мозжечка, мозжечок, мозолистое тело, серп большого мозга, УС-феномен «кукла».
F ₇ (3,5S)	Серп большого мозга, полюс затылочной доли, задние отделы теменных долей.
ТН ₁ (3,5S)	Зрительные бугры, третий желудочек, передние рога боковых желудочков, межполушарная щель, островок, боковая щель мозга, средняя мозговая артерия, ретроламбическая цистерна, шишковидное тело.
ТН ₂ (3,5S)	Тела боковых желудочков, сосудистые сплетения, прозрачная перегородка, головка хвостатого ядра.
*3,5S - сканирование секторным датчиком 3,5 МГц; **5L - сканирование линейным датчиком 5 МГц	

Таблица В.2. Нормальные параметры интракраниальных структур у детей раннего возраста, (мм) .

Показатель	МПЩ F3	ДКМ F3	БЗЦ S0	Боковые желудоч- ки Th2 [#]	III желудочек Th1 [#]
Возраст					
До 1 мес	2,8±0,2	4,0	<10	11,0±2,0	<5,0
Старше 1 мес	2,0±0,1	4,0	<10	12,0±2,0	<5,0
Старше 1 года	Не лоцируется	Не лоцируется	Не лоцируется	13,0±2,0	<5,0

[#]-плоскости сканирования