ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите

 Заведующий кафедрой:

 д.м.н., проф. Яковлев А.А.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (подпись)

 « »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ:

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ

 Выполнила:

студентка 611 группы

Терехова Марина Игоревна

Научный руководитель:

к.м.н, доц. Комарова Александра Яновна

Санкт-Петербург

2018 г

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ…………………………………………………………………….3

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……………………………………….........6

1.1. Общая характеристика менингитов……………………………….6

1.2. Эпидемиология……………………………………………………..7

1.3. Этиологическая структура гнойных менингитов………………...8

1.4.Клинико-лабораторная характеристика………………………….12

1.5. Особенности клинического течения пневмококкового менингита……………………………………………………………….16

1.6. Особенности клинического течения менингококкового менингита……………………………………………………………….17

1.7. Особенности клинического течения листериозного

менингита……………………………………………………………….18

1.8. Особенности клинического течения менингита, вызванного гемофильной палочкой………………………………………………...19

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……………………………………………………………20

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных…………20

2.2. Методы исследования……………………………………………..22

2.3. Статистическая обработка………………………………………...24

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……….25

3.1. Этиологическая структура гнойных менингитов за 2016-2017гг……………………………………………………………………….… 25

3.2. Анализ летальности ……………………………………………….28

3.3. Анализ клинической картины у пациентов с гнойным менингитом……………………………………………………………………30

3.4. Клинические особенности пневмококковых менингитов……....34

3.5. Клинические особенности листериозных менингитов……….....37

3.6. Клиническая характеристика менингококковых менингитов.....37

3.7. Анализ лабораторных параметров у пациентов с гнойным менингитом……………………………………………………………………38

ЗАКЛЮЧЕНИЕ………………………………………………………...41

ВЫВОДЫ…………………………………………………………….…43

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……………………………………………...45

# **ВВЕДЕНИЕ**

Гнойные бактериальные менингиты являются одной из наиболее распространенных в человеческой популяции тяжелой нейроинфекционной патологией. Они отличаются тяжелым течением, возможностью развития опасных для жизни осложнений, высокой частотой стойких резидуальных последствий и летальностью, что определяет актуальность проблемы их предупреждения, своевременной диагностики и обоснованной комплексной терапии. [1,2,3]

Для уменьшения летальности от гнойных менингитов необходимо, чтобы практикующие врачи и врачи скорой помощи владели принципами их диагностики и лечения. [4]

Гнойные бактериальные менингиты наносят огромный медико-социальный ущерб, как в развитых, так и развивающихся странах. Так, увеличиваясь от года к году, стоимость госпитализации в США с пневмококковым менингитом в 2010 году составляла в среднем 82283$, с менингококковым менингитом – 55251$. [1,5,6]

Оценочная заболеваемость менингитом составляет 1,2-2,0 на 100 000 в год в развитых странах и может быть в 10 раз выше в других частях мира. При этом сведения о заболеваемости являются приблизительными, так как учету и официальной регистрации подлежат только генерализованные формы менингококковой инфекции, в связи с этим менингиты неменингококковой этиологии остаются наименее изученными. Судить об их распространенности можно лишь на основании отдельных публикаций.[7,8]

Уровень этиологической расшифровки гнойных менингитов до сих пор остается низким. Так, в 2016 г в РФ лабораторная подтверждаемость диагноза составила 50%, при этом для генерализованной формы менингококковой инфекции - 68%, для менингитов неменингококковой этиологии – 42%. Но, так или иначе, около половины гнойных бактериальных менингитов так и остаются нерасшифрованными.[5,9]

Таким образом, цель настоящего исследования определена необходимостью поиска особенностей клинического течения и лабораторных показателей, их использования для определения прогноза заболевания, дальнейшей тактики диагностики и лечения конкретного больного.

**Цель исследования:**

Проанализировать этиологическую структуру, клинические и лабораторные особенности гнойных менингитов у взрослого населения в г.Санкт-Петербурге за 2016-2017 гг.

**Задачи исследования:**

1. Изучить этиологическую структуру гнойных менингитов за 2016-2017 гг в г.Санкт-Петербурге по данным СПбГБУЗ КИБ им.С.П.Боткина.
2. Изучить уровень летальности при гнойных менингитах, в том числе с учетом этиологического агента.
3. Изучить клинические симптомы и лабораторные показатели заболевания при поступлении пациентов в стационар.
4. Оценить преморбидный фон у пациентов и его прогностическую значимость.
5. Изучить значимость различных методов диагностики для верификации возбудителя.

**Научная новизна.**

На основании ретроспективного анализа случаев заболеваемости гнойными менингитами в Санкт-Петербурге среди взрослого населения показана роль различных этиологических агентов в развитии заболевания на современном этапе, дана оценка влияния разных факторов на течение болезни.

**Практическая значимость.**

Результаты работы дают представление об этиологической структуре гнойных менингитов у взрослых на современном этапе и могут быть использованы для включения в алгоритм диагностики и выявления предикторов летального исхода и рациональной тактики ведения больных

**Объем и структура работы.**

Дипломная работа изложена на 50 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 9 таблиц и 3 рисунка. Библиографический указатель включает 47 источников (31 отечественный и 16 зарубежных).

# **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

* 1. **Общая характеристика менингитов**

Менингит — полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождающееся общей инфекционной интоксикацией, синдромом повышенного внутричерепного давления, менингеальным синдромом, а также воспалительными изменениями ликвора.

В силу традиций отечественной клинической практики все менингиты, с учетом, прежде всего, ликворологических данных, делятся на гнойные и серозные. При наличии клиники менингита, а также нейтрофильного плеоцитоза (в клеточном составе цереброспинальной жидкости нейтрофилы составляют 60% клеток и более) диагностируют гнойный менингит. У зарубежных авторов критерии могут незначительно варьироваться, но, в целом, уровень нейтрофилов должен быть от 50% и более. [10,11]

Диагноз гнойного менингита практически всегда подразумевает бактериальную природу заболевания, поэтому многие авторы говорят не просто о гнойных менингитах, а о гнойных бактериальных менингитах. Хотя при ряде паразитарных заболеваний с поражением центральной нервной системы в виде менингита воспалительные изменения цереброспинальной жидкости также могут иметь "гнойные" характеристики.[12]

Бактериальные менингиты также делятся на первичные и вторичные. С наибольшей достоверностью лишь менингококковые, гемофильные и в меньшей степени пневмококковые менингиты можно считать первичными. При других бактериозах менингиты, как правило, осложняют генерализацию острой или обострение хронической очаговой бактериальной инфекции и являются вторичными. [10]

* 1. **. Эпидемиология**

За период 2010-2013 гг в РФ число заболевших гнойными бактериальными менингитами составило 12519 (в среднем 3130 случаев ежегодно), в соответствии с этим был определен базовый показатель заболеваемости– в среднем 2,2 на 100 тыс. населения. С 2014 г по 2016 г количество случаев заболевания гнойными бактериальными менингитами снижалось ежегодно, что обуславливает снижение показателя заболеваемости с 1,8 в 2014 г до 1,5 в 2016 г на 100 тыс. населения. При этом, снижение заболеваемости происходит за счет уменьшения случаев генерализованной менингококковой инфекцией, заболеваемость гнойными бактериальными менингитами неменингококковой и неустановленной этиологии остается на прежнем уровне. [9]

Показатель летальности от гнойных бактериальных менингитов в РФ за период 2010-2012 гг составил в среднем 12%, к 2016 году он постепенно увеличился и составил 14%. При этом показатель летальности от генерализованной формы менингококковой инфекции в 2016 г был существенно выше в возрастной группе от 45 до 64 лет, от гнойных бактериальных менингитов неменингококковой и неустановленной этиологии – среди лиц старше 65 лет. [5,9]

Европейское сообщество микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) в статье, посвященной диагностике и лечению острых бактериальных менингитов (2016 год), обращается к цифрам, относящимся к периоду с 1991 по 2012 год, что еще раз подтверждает редкость публикации данных о заболеваемости бактериальными менингитами, а также трудность их изучения и оценки. В Дании за период с 1998 по 2012 год описано 172 случая заболевания бактериальными менингитами, из которых летальными были 33 (19,2%). В Турции с 1993 по 2003 гг описывается 2408 случаев заболевания гнойными бактериальными менингитами, из которых летальными были 425 (17,6%). В Англии и Уэльсе с 1991 по 2002 гг было зарегистрировано 3169 случаев, при этом летальность от пневмококкового менингита составила 62,5%, а от менингококкового менингита - 18%. В Чехии за период с 1997–2004гг описано 279 случаев бактериальных менингитов, летальность составила 20%. [17,18,19,20,21]

В США с 1997 по 2010 года было зарегистрировано 50822 случаев этиологически установленных менингитов, летальность для самого распространенного в эти годы пневмококкового менингита составила около 15,6%. В Северно-Американской Арктике, которая включает в себя Аляску, Северную Канаду и Гренландию за 2000-2010 гг было описано 247 случая заболевания бактериальными менингитами, из которых летальными были 32 (12,9%). [6,13]

Заболеваемость бактериальным менингитом на Африканском континенте до сих пор остается высокой и колеблется от 10 до 40 на 100 000 населения каждый год. [14]

* 1. **Этиологическая структура гнойных менингитов**

Выяснение этиологического начала является основополагающим фактором для проведения достоверной клинической диагностики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, выявления прогностических критериев эпидемиологического неблагополучия, назначения корректного антибактериального лечения, а также формирования тактики профилактических мер.

На протяжении шести лет, с 2002 по 2007 г, Центр по менингококковой инфекции и гнойным бактериальным менингитам в РФ зафиксировал 15884 случая генерализованных форм менингококковой инфекции. При этом, динамическое наблюдение за серогрупповой характеристикой менингококков, выделенных из ликвора и/или крови, показало почти равное соотношение менингококков основных серогрупп (А, В, С) с незначительным, но все-таки преобладанием менингококков серогруппы А (36%).

Соотношение возбудителей гнойных бактериальных менингитов в целом по годам мало изменялось, за изученный период преобладали менингококки (60%), далее следовали пневмококки (20%), гемофильная палочка типа b (6%), оставшиеся 14% - гнойные бактериальные менингиты, обусловленные другими возбудителями.

Наибольшие показатели заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции были в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, они составили 1,9 и 2,4 на 100 тыс. населения соответственно. [15]

При анализе региональных различий некоторыми авторами выявляется взаимосвязь приуроченности разных возбудителей к определенным климатическим условиям. В Северо-Западном федеральном округе, характеризующимся прохладным климатом, доминируют менингиты гемофильной типа b этиологии, а в умеренно прохладном климате (Центральном, Приволжском, Уральском и Сибирском округе) - гемофильной типа b и пневмококковой этиологии. В Северо-Кавказком округе, который находится в южном регионе страны, преобладает стафилококковый менингит. [3]

Что касается возрастной структуры, то среди заболевших пневмококковым менингитом 60% составили лица в возрасте от 25 лет и старше, менингококковой инфекцией и гемофильным менингитом болели преимущественно дети до 5 лет (70%).[15]

За период 2010-2012 гг. в РФ в этиологической структуре расшифрованных случаев преобладал менингококк (показатель заболеваемости 1 на 100 тыс. населения), далее по частоте следовали пневмококк (0,18 на 100 тыс.) и гемофильная палочка (0,09 на 100 тыс.). В 2012 году менингококк преобладал во всех федеральных округах, кроме Южного. Наибольший вклад в заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции внес Дальневосточный федеральный округ (1,34 на 100 тыс. населения), а гнойными менингитами неменингококковой этиологии – Центральный федеральный округ. В серогрупповой характеристике штаммов менингококка невозможно было выделить доминирующую серогруппу, штаммы А,В,С встречались за весь период в равных долях. Для лиц в возрасте от 5 до 64 лет менингококк был наиболее распространенным этиологическим агентом. [5]

В 2016 году в РФ из 2219 случаев гнойных бактериальных менингитов этиология определена у 1107 случаев, при этом в этиологической структуре преобладал менингококк (445 случаев; 40,2%). Далее по частоте выделения следовал пневмококк (314 случаев; 28,4%), далее - гемофильная палочка (126 случаев; 11,4%). На долю прочих микроорганизмов пришлось 20,1% (222 случая). Для детей в возрасте до 5 лет наиболее распространенной была генерализованная форма менингококкой инфекции. У взрослых от 45 лет в этиологической структуре преобладает пневмококк. Преобладание менингококка наблюдалось в Северо-Западном (47%), Центральном (46%) и Дальневосточном (43%) федеральных округах, при этом в Южном федеральном округе первое место в этиологии занял пневмококк (44%).[9]

Количество спорадических случаев бактериальных менингитов в Санкт-Петербурге по данным СПб ГБУЗ КИБ № 30 им. С.П. Боткина с 1979 г по 2008 г составило всего 2708 случая, из которых 1543 (67%) были с установленным этиологическим агентом. За данный период из бактериальных менингитов с установленной этиологией 76% составила генерализованная форма менингококковой инфекции, 16% - пневмококковый менингит, на прочие бактериальные менингиты пришлось 8%, причем большую часть из них составили листериозный менингит и вызванный S. aureus. Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в период с 1979 по 1993 гг – 1934 случая. За все периоды отмечается постепенное увеличение доли генерализованной менингококковой инфекции и пневмококковых менингитов среди этиологически установленных бактериальных менингитов. [16]

По данным Европейского сообщества микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) наиболее распространенным возбудителем бактериальных менингитов у взрослых в Европейских странах является Streptococcus pneumoniae (53%), за ним следует Neisseria meningitidis (27%). При этом в Нидерландах на второе место по распространенности все же встает Haemophilus influenzae, обгоняя менингококк на 5,3% по заболеваемости по данным за 2011 – 2015 год. Среди прочих возбудителей бактериальных менингитов в Европе достаточно часто встречались L.monocytogenes, Е.coli, S.aureus, их уровень в зависимости от страны в среднем колебался от 4 до 7%. Что касается возрастной структуры, то пневмококк значительно преобладал в возрастной группе старше 55 лет, а менингококк - в молодой группе. [17,18,19,20,21,22]

Известно, что менингококковый менингит возникает в виде эпидемий, когда речь идет о странах менингитного пояса Африки к югу от Сахары, в отличие от западного мира, в котором большинство случаев являются спорадическими. В европейских странах лидирующие позиции занимает менингококк серогруппы В, тогда как в Африке до 2010 года доминирующие позиции занимал менингококк серогруппы А, однако после широкомасштабной вакцинации, заболевание серогруппой А практически прекратилось, а вместо него произошла эпидемия серогруппы С и W. [23]

В Соединенных Штатах Америки лидирующие позиции также как и в Европе занимает S.pneumoniae, с 1997 по 2010 года количество заболевших пневмококковым менингитом было 21858 случаев (43%), тогда как менингококковым менингитом – 12833 случая (25,3%). Далее по распространенности следовал менингит, вызванный H.influenzae – 3404 случая (6,7%). В Северо-Американской Арктике второе место по распространенности после пневмококкового менингита (56,3%) занимает H. Influenzae (23,5%), с незначительной разницей за ним следует менингококк (20,3%).[13]

* 1. **Клинико-лабораторная характеристика**

Основными особенностями бактериальных менингитов являются жизнеугрожающие клинические проявления, непредсказуемость исхода заболевания, а также высокие показатели инвалидизации и летальности, что еще раз подчеркивает их значимое место в общем перечне инфекций центральной нервной системы. В  этих условиях совершенствование быстрой клинической диагностики данного состояния, своевременное выполнение люмбальной пункции и правильная расшифровка этиологического агента представляет единственную возможность, позволяющую помочь большинству пациентов с  данным состоянием. [24, 25]

Клиническая картина гнойных менингитов складывается из интоксикационного, общемозгового, менингеального синдромов и изменений в цереброспинальной жидкости. Среднетяжелое течение характеризуется острым началом, с выраженным ознобом и повышением температуры тела до 38-39С, с постоянным типом температурной кривой. Быстро прогрессируют проявления тяжелой общей интоксикации – выраженная общая слабость, апатия или беспокойство, утрата аппетита, цианоз носогубного треугольника. [26,27]

К проявлениям общемозговой симптоматики относится головная боль, которая  при менингите достигает особой интенсивности и остроты. Она носит диффузный характер, реже локализуется в лобно-височной или затылочной области. Интенсивность ее нарастает при развивающейся гидроцефалии, ведущей к повышению внутричерепного давления, и по мере прогрессирования воспалительного процесса. Нередко головная боль сопровождается рвотой в первые дни заболевания, чаще при перемене положения тела. Рвота имеет центральный характер и возникает вследствие раздражения рвотного центра. Она не приносит облегчения и не связана с приемом пищи, интенсивна («фонтаном») и появляется внезапно - без предшествующей тошноты. Наблюдается повышенная чувствительность (гиперестезия) ко всем видам внешних раздражителей, в том числе к световым (светобоязнь) и к звуковым (гиперакузия). [26,27]

Ведущее место в симптомокомплексе заболевания занимают менингеальные симптомы, которые служат показанием к исследованию цереброспинальной жидкости. [26,37]

К основным менингеальным знакам относят:

1. Ригидность мышц затылка: больному, лежащему на спине, наклоняют вперед голову, стремясь достичь соприкосновения подбородка и груди. При положительном симптоме это не удается из-за возникающего сопротивления.
2. Симптом Кернига: больному, лежащему на спине, сгибают нижнюю конечность под прямым углом в тазобедренном и коленном суставах, а затем пытаются разогнуть в коленном суставе так, чтобы голень и бедро составили прямую линию. При положительном симптоме это не удается из-за боли и сопротивления.
3. Симптомы Брудзинского: затылочный (верхний): больной лежит на спине, при пассивном наклоне головы вперед происходит сгибание нижних конечностей в тазобедренном и коленном суставах; контралатеральный (нижний): больной лежит на спине, при пассивном разгибании одной конечности в коленном суставе непроизвольно сгибается другая; лобковый (средний): при нажатии кистью, сжатой в кулак, на лобковую область больного, наблюдается непроизвольное сгибание ног в тазобедренных и коленных суставах. [28]

Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы при тяжелом течении гнойных бактериальных менингитов носят системный характер, проявляющийся в снижении сократительной способности миокарда, развитии эндотелиальной дисфункции, приводящей к изменению параметров центральной и периферической гемодинамики. Сохранение показателей сердечного выброса, ударного объёма в пределах нормальных физиологических значений или нормализация на фоне проводимой терапии является прогностически благоприятным фактором в течении и исходе заболевания. [29]

Изменение гемограммы при бактериальных менингитах характеризуется, как правило, высоким лейкоцитозом с числом лейкоцитов 25-35 х 109 клеток в 1 л, резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, вплоть до юных форм, прогрессирующей тромбоцитопенией в случаях тяжелой менингококкемии, значительным ускорением СОЭ (скорости оседания эритроцитов). Изменение коагулограммы отражает быстрое прогрессирование ДВС-синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови). Результаты биохимического исследования и показателей кислотно-основного состава свидетельствуют о выраженной полиорганной недостаточности, метаболическом ацидозе, тканевой гипоксии, нарушениях водно-электролитного баланса. По некоторым данным, изменения периферической крови характеризуются более выраженной реакцией у пациентов с бактериальными менингитами неменингококковой этиологии. [26,30]

Определение цитоза спинномозговой жидкости и  его дифференциация, уровней белка, глюкозы позволяют в  большинстве случаев определить бактериальный генез менингита, характерными признаками которого являются мутный, белесоватый или желтоватый вид цереброспинальной жидкости, повышенное давление (250–500 мм вод.ст. при выполнении люмбальной пункции пациенту в горизонтальном положении), плейоцитоз, как правило, выше 1000 клеток в 1 мкл, превалирование нейтрофилов, повышенный белок, как правило, больше 1,0 г/л и сниженный уровень глюкозы (соотношение глюкоза ликвора: глюкоза крови ≤0,4). При этом, бактериальные менингиты неменингококковой этиологии отличаются значительно более высоким плеоцитозом, по сравнению с менингококковыми.[25,30]

Зарегистрированы редкие случаи менингитов без плеоцитоза, что чаще всего происходит при пневмококковом менингите и может быть предиктором неблагоприятного исхода, особенно в сочетании с высоким уровнем белка в спинномозговой жидкости и уровнем глюкозы <1 ммоль/л. [31]

Наиболее грозным осложнением бактериальных гнойных менингитов является отек-набухание головного мозга, который развивается у 33–40% больных по разным данным, что резко ухудшает прогноз и является основной причиной смерти. Тяжесть течения и исход в ранние сроки определяется степенью выраженности отека-набухания головного мозга, а в поздние сроки при отсутствии адекватной терапии – прогрессированием гнойно-воспалительного процесса, вовлечением в него вещества и желудочков мозга, нарушением ликвородинамики и развитием дислокации мозга. [32]

В половине случаев после бактериальных гнойных менингитов регистрируются различные отдаленные последствия от разрешающихся в течение 6 мес. – 2 лет астено-вегетативных проявлений до стойких резидуальных неврологических, психических и иных нарушений. Из неблагоприятных последствий нередко наблюдаются неврологические осложнения, такие как – потеря слуха, головная боль, судорожный и гипертензионный синдром, артриты, паралич, афазия, диплопия и др. [19,42]

* 1. **Особенности клинического течения пневмококкового менингита**

Менингиты пневмококковой этиологии отличаются тяжелым и осложненным течением, часто требующим проведения интенсивных терапевтических и реанимационных мероприятий, высокими показателями летальности. Доказано, что частота ациклического течения пневмококкового менингита (осложненное, затяжное течение, а также летальный исход) чаще наблюдается у больных в возрасте старше 55 лет или с такой сопутствующей соматическая патологией, как алкогольная болезнь. [33,34]

Нередко клинике поражения центральной нервной системы при пневмококковом менингите предшествует жалобы, характерные для острых респираторных заболеваний. Поражение мозговых оболочек при пневмококковых менингитах обычно возникает вторично, вслед за другими проявлениями пневмококковой инфекции, такими как пневмония, заболевания ЛОР-органов (острые и хронические синуситы, отиты), посттравматической и другой нейрохирургической патологией. При этом, наличие острого и/или хронического заболевания легких, по данным Ю.В.Лобзина, является одним из факторов неблагоприятного течения гнойного бактериального менингита. Рецидивирующие менингиты у пациентов с ликвореей практически всегда имеют пневмококковую природу. [35,26]

Неврологическая картина пневмококкового менингита характеризуется менее динамичным по развитию течением, но более выраженными признаками поражения вещества головного мозга, о чем свидетельствуют более стойкие нарушения сознания, выраженный судорожный синдром и более стойкие очаговые неврологические симптомы, проявляющиеся уже в 1-2 сутки заболевания. Оглушение сознания наблюдается к концу вторых суток, при этом возможны эпизоды психомоторного возбуждения. К третьим суткам возможно развитие сопора.[26,27,36]

В тех случаях, когда пневмококковый менингит является по сути вторичным очагом при пневмококковом сепсисе, заболевание протекает в тяжелой и крайне тяжелой форме, волнообразно, отличается полиорганной недостаточностью, грубыми нарушениями кислотно-основного состава, белково-катаболитными расстройствами, а при поздней госпитализации и неадекватном лечении - центральными осложнениями в виде гнойного вентрикулита, очаговых постинфарктных некрозов в веществе головного мозга с последующим формированием абсцессов, организацией гноя на оболочках мозга и др. [26]

В целом, пневмококковый менингит отличается тяжелым, осложненным течением с высоким уровнем летальности. Даже при выздоровлении у пациентов остается значительный риск длительных остаточных психоневрологических нарушений. [36,37]

* 1. **Особенности клинического течения менингококкового менингита**

Менингококковой инфекцией обычно заражаются в молодом возрасте, когда люди ведут активный образ жизни (обучение в учебных заведениях, проживание в общежитиях и т.д.) [36].

Менингококковый менингит может развиться как внезапно, на фоне нормального самочувствия, так и на фоне предшествующего в течение 1-5 суток назофарингита. При этом его регистрируют как самостоятельную форму, так и в варианте смешанной с менингококкемией, которая определяет тяжесть состояния больного и прогноз. Как правило, прогноз наиболее благоприятен при сочетании тяжелого менингита с нетяжелой менингококкемией, нежели сочетание фульминантной менингококкемии с нетяжелым менингитом. [26]

Патогномоничным для менинингококкемии является синдром геморрагической экзантемы. Сыпь появляется без зуда и болевых ощущений на коже дистальных отделов конечностей и боковых поверхностях груди и живота, затем распространяется по всему телу. Элементы сыпи имеют геморрагический характер, размеры высыпаний – от точечной петехиальной сыпи до пятнистой и крупно-пятнистой сыпи неправильной формы, нередко «звездчатой», крупные элементы могут иметь в центре зону некроза. [26]

В течение первых 12-24 часов заболевания менингококковым менингитом может иметь место нарушение сознания в виде оглушения и сопора. По сравнению с другими формами бактериальных гнойных менингитов очаговая неврологи­ческая симптоматика при менингококковых менингитах отличается нестойкостью, “мерцанием” симптомов в виде анизо- и гиперрефлексии у большинства боль­ных. [38]

Гипертоксические формы менингококковой инфекции встречаются редко и составляют от 8 до 10% генерализованных форм, чаще у детей. Они обусловлены токсическим шоком и отеком головного мозга.[27]

* 1. **Особенности клинического течения листериозного менингита**

В ряде случаев, когда речь идет о бактериальных менингитах, важную роль играет преморбидный фон, который формируется еще до начала заболевания менингитом. Так, L.monocytogenes, не являясь высокопатогенным микроорганизмом, вызывает клинически манифестные и опасные для жизни менингиты и менингоэнцефалиты у таких групп пациентов, как беременные женщины, пожилые люди и лица с различными видами иммунодефицита. Однако, несмотря на это, до 30% взрослых, заразившихся листериозом, не имеют очевидного состояния иммунокомпрометированности. К группе риска заболевания листериозом также относят работников животноводческой сферы и ветеринаров.[39,40]

Для менингитов, вызванных L.monocytogenes, характерно более частое развитие судорог, чем при любых других бактериальных менингитах. При этом по сравнению с другими бактериальными менингитами при листериозном реже отмечаются менингеальные знаки (в том числе ригидность затылочных мышц). Изменения спинномозговой жидкости часто имеют низкие показатели нейтрофильного состава без значительного повышения уровня белка. [41,42]

Тяжелые осложнения также являются одной из особенностей менингитов листериозной этиологии, к ним относят: гидроцефалию, ромбэнцефалит, энцефалополиневрит, деменцию и др. Кроме головного, возможно поражение спинного мозга в виде интрамедуллярных абсцессов, кист, арахноидита, миелита и др. Течение нервной формы листериоза обычно тяжелое, торпидное к проводимой антибактериальной терапии, летальность достигает 30% и выше, приблизительно в 7% случаев бывают рецидивы.[31,41]

Листериозный менингит может быть проявлением септической формы. При этом, для листериозного сепсиса достаточно характерным является увеличение печени, селезенки, появление крупнопятнистой сыпи на коже, преимущественно вокруг крупных суставов и на лице в виде "бабочки".[39]

* 1. **Особенности клинического течения менингита, вызванного гемофильной палочкой**

Менингиту, вызванному Н.influenzae, также как и пневмококковому, в половине случаев предшествует острая респираторная вирусная инфекция, в виде лихорадки и катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. [43]

Хотя заболевание гемофильной инфекцией типа b наблюдается в любой возрастной группе, более 90% системного заболевания наблюдается среди детей в возрасте младше 5 лет. Однако, учитывая вакцинацию, на данный момент взрослые, пожилые и иммунокомпрометированные лица могут болеть даже чаще детей. [44, 45]

В отличие от других, менингиты, вызванные Н.influenzae, имеют менее острое, постепенное начало, однако в целом их достаточно сложно отличить только по клинической картине, она может варьировать в значительной степени. Для диагностики гнойного менингита, вызываемого Н. influenzae, может иметь значение весьма частое сочетание менингеальных симптомов с другими проявлениями инфекции: пневмонией, остеомиелитом, артритом, синуситом, перикардитом, сепсисом. Кроме того, для этих менингитов так же, как и для пневмококковых, характерно раннее развитие менингоэнцефалита, хотя в целом, заболевание характеризуется менее тяжелым течением.[26,46,47]

# ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

##  2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Работа выполнена на базе СПбГБУЗ КИБ им.С.П.Боткина в г.Санкт-Петербурге.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 85 пациентов с диагнозом бактериального гнойного менингита (доля мужчин **-** 52,9%, женщин – 47,1%). В 2016 году количество госпитализированных с диагнозом гнойный менингит было 47 (55,3%), в 2017 году – 38 (44,7%). Средние сроки от начала клинической картины до госпитализации пациентов - 6,4 + 1,1 дня, средняя длительность госпитализации - 25,3 + 1,7 койко-дня.

Средний возраст пациентов составил 46,8 +1,9 года (медиана = 45 лет). Гнойные менингиты чаще всего встречались в возрастной группе - от 18 до 29 лет (21,2%), заболевших старше 80 было меньше всего (1,2%). В целом, разница в количестве пациентов по выделенным возрастным группам была незначительна, что представлено на рисунке 1.

У 82 пациентов диагноз гнойного менингита был основным, у 2 пациентов как осложнение основного диагноза, и у 1 пациента диагноз гнойного менингита был выставлен на основании судебно-медицинского вскрытия.

Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастным группам, абс.

Из клинических данных поступивших учитывались: выраженность и сроки исчезновения интоксикационного синдрома, менингеальных и очаговых знаков, наличие общемозговой неврологической симптоматики, наличие внецеребральных жалоб, уровень сознания, уровень показателей жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, частота дыхания).

Сопутствующей патологии не было у 12,9% госпитализированных пациентов с диагнозом гнойный менингит.

Сердечно-сосудистая патология в виде фонового заболевания была у 30,6% пациентов в виде гипертонической болезни, у 14,1% - в виде ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Наиболее частыми сопутствующими патологиями также были: патология ЛОР-органов - в 28,2% случаев, пневмония - в 15,3%, сахарный диабет 2 типа, анемия и черепно-мозговая травма в анамнезе - в 11,8%.

Среди инфекционных заболеваний в качестве фоновой патологии преобладали вирусные гепатит (9,4%), далее по значимости были ВИЧ-инфекция (4,7%), герпетическая инфекция (3,5%), инфекционный мононуклеоз и грипп (1,2%). Алкоголизм и наркомания встречались у 7,1% пациентов.

Среди прочих сопутствующих патологий частота заболеваний нервной системы была 11,8%; хронического панкреатита, злокачественных опухолей, ОНМК в анамнезе, ЦВБ - 7,1%; стеатоза, заболеваний мочевыделительной системы, ожирения, гинекологических заболеваний - 5,9%, хронического гастродуоденита, судорог, образований (киста\опухоль) пазух, дегенеративных заболеваний позвоночника, хронического холецистита, заболеваний щитовидной железы – 3,5%. Более редкими сопутствующими патологиями были: хронический бронхит, гидроперикард, заболевания кожи, которые встречались в 2,4% случаев, а также бронхиальная астма, легочная гипертензия, астения, трофические язвы, пролежни, нейрогенный мочевой пузырь, инфекционный эндокардит, вегето-сосудистая дистония, - на них пришлось 1,2% случаев.

## 2.2. Методы исследования

Всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее анализ жалоб, анамнеза, врачебный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследования крови, общий анализ мочи, исследование ликвора, инструментальные методы обследования по показаниям, а также лабораторные исследования, направленные на поиск этиологического агента. Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам.

Общеклиническое и биохимическое исследования крови включало определение количества эритроцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов, рутинной биохимической панели (АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин, С-реактивный белок). Исследование спинномозговой жидкости включало в себя определение уровня белка, глюкозы, цитоза ликвора и микроскопию осадка.

Также пациентам проводились иммунофлюоресцентный анализ на ВИЧ, микрореакция Вассермана на сифилис, иммунофлюоресцентный анализ на вирусные гепатиты В и С (определение HBsAg и HCVAb).

Лабораторные исследования, направленные на поиск этиологического агента, включали в себя:

1. Посев крови
2. Посев ликвора
3. Анализ ликвора на пленку ВК (бацилла Коха)
4. Иммунофлюоресцентный анализ на определение антител к вирусу Эпштейн-Барра
5. Иммунофлюоресцентный анализ на определение антител к Цитомегаловирусу
6. Иммунофлюоресцентный анализ на определение антител и полимеразная цепная реакция ликвора на выявление ДНК вируса простого герпеса 1\2
7. РНГА (реакция непрямой гемагглютинации) с листериозным антигеном
8. Иммунофлюоресцентный анализ крови на определение антител к вирусу паротита
9. Полимеразная цепная реакция ликвора на выявление РНК энтеровируса
10. Посев ликвора, анализ мокроты на микобактерию туберкулеза
11. Иммунофлюоресцентный анализ крови на определение антител к возбудителю лептоспироза
12. Посев из носоглотки на менингококк
13. Иммунофлюоресцентный анализ крови на определение антител к Ханта вирусам
14. РТГА (реакция торможения гемагглютинации) крови на определение антител к вирусу гриппа и полимеразная цепная реакция
15. Реакция латекс-агглютинации с ликвором на определение антигенов менингококка А,В, E.coli K1,C,Y\W135, стрептококка гр.B, пневмококка, гемофильной палочки
16. Посев крови на тифопаратифозные палочки
17. Иммунофлюоресцентный анализ крови на определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов (болезнь Лайма)
18. Иммунофлюоресцентный анализ крови на определение антител к вирусу клещевого энцефалита
19. Дополнительно проводились пациентам анализы: посев из зева, уха на флору, посев мокроты на флору, посев из носоглотки на дифтерию, латекс-агглютинация ликвора на определение криптококка, иммунофлюоресцентный анализ кала на ротавирус, полимеразная цепная реакция крови на определение ДНК возбудителя токсоплазмоза, толстая капля на малярию, РНГА с дизентерийным, сальмонелезным антигеном, полимеразная цепная реакция кала на определение возбудителей острых кишечных инфекций, комплексное исследование клещевых инфекций методом полимеразной цепной реакции (клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, гранулоциторный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека).

При определении возбудителя, выполнялся посев на анализ чувствительности к антибиотикам.

## 2.3. Статистическая обработка

Ввод, накопление, хранение и первичная обработка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel. Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы Statistica 13.

Использованы следующие методы непараметрической статистической обработки: описательная статистика и оценка значимости различий по t-критерию для независимых выборок, критерию Манна-Уитни и χ2. Различия считались достоверными при уровне значимости р <0,05.

Количественные признаки выражались как M + m (среднее арифметическое + стандартное отклонение показателя). Различия считались достоверными при уровне значимости р <0,05, высоко достоверными – при р<0,01 и р<0,001, недостоверными при р>0,05. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах.

# ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

* 1. **Этиологическая структура гнойных менингитов за 2016 и 2017 года**.

В этиологической структуре расшифрованных случаев гнойных менингитов за 2016-2017 гг. преобладал S.pneumoniae – 80,6 %, далее по частоте следовали L.monocytogenes - 9,7%, N.meningitidis (серогуппа С) – 6,5% и M.tuberculosis – 3,2%. В 63,5% случаев этиологический агент установлен не был.

Рис.2 Этиология гнойных менингитов за 2016-2017 гг, %.

В 2016 году количество этиологически расшифрованных случаев составило 36,2%. Из них, преобладал S.pneumoniae (76,5%). L.monocytoges встречалась в 11,8% случаев. В 2016 году один из случев гнойного менингита был вызван M.tuberculosis и еще один - N.meningitidis, что составило по 5,9% от общего числа этиологически расшифрованных случаев. Процент менингитов неустановленной этиологии составил 63,8%. В 2017 году этот показатель был приблизительно на том же уровне и составил 63,2%. Среди расшифрованных случаев (36,8%) в 2017 году пневмококковый менингит составил 85,7%, листериозный и менингококковый - поровну 7,1%.

Рис.3. Доля этиологической расшифровки менингитов и этиологических агентов, вызвавших гнойных менингит в 2016-2017 гг, %.

За период 2016-2017 гг. доля менингоэнцефалитов составила 24,7% от общего числа гнойных менингитов, среди них пневмококковых менингоэнцефалитов и менингоэнцефалитов неустановленной этиологии было поровну (47,6%).

Таб.1. Частота гнойных менингитов у мужчин и женщин за 2016-2017 гг (абс.,%)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этиологический агент: | Мужской пол | Женский пол |
| S.pneumoniae | 12 (48%) | 13 (52%) |
| L.monocytogenes | ⎯ | 3 (100%) |
| N.meningitidis | 1(50%) | 1(50%) |
| M.tuberculosis | 1 (100%) | ⎯ |
| Не установлен | 31 (57,4%) | 23 (42,6%) |
| Итого | 45 (52,9%) | 40 (47,1%) |

Среди пациентов с листериозным менингитом абсолютное большинство составляли женщины, с туберкулезным менингитом госпитализировался один мужчина, доля мужчин и женщин среди лиц, заболевших пневмококковым менингитом и менингитом с неустановленной этиологией возбудителя была приблизительно равной.

Своевременная и точная верификация возбудителя является неотъемлемой частью успешного лечения пациента. При поступлении в стационар методом микроскопии в мазках спинномозговой жидкости бактериальная флора наблюдалась у 2 пациентов (6,5%), которая при дальнейшей верификации оказалась S.pneumoniae. Чаще всего (51,6%) исследования в направлении поиска возбудителя проводились путем одновременного культурального метода (посев ликвора) и обнаружения антигена реакцией латекс-агглютинации. У 11 пациентов (73,3%) с пневмококковым менингитом были найдены как антигены к возбудителю, так и получен рост этиологического агента при посеве ликвора. Однако, у 26,7% пациентов, несмотря на одновременное проведение реакции латекс-агглютинации и посева ликвора, данные результатов исследований разнились: реакция латекс-агглютинации была положительна у 3 пациентов, в то время как посев ликвора давал отрицательные результаты, у 1 пациента – наоборот. Таким образом, проведение только одного метода исследования может быть совершенно неинформативным, что говорит о необходимости комплексного подхода к верификации возбудителя.

Менингококк давал рост культуры в 50% случаев, реакция латекс-агглютинации была положительна в 100% случаев.

Среди пациентов с менингитом листериозной этиологии посев ликвора дал рост в 100% случаев, тогда как реакция РНГА с листериозным антигеном была всегда отрицательна.

* 1. **Анализ летальности**

За период наблюдения в больнице умерло 15 пациентов с диагнозом гнойный менингит, т.е. общий уровень летальности составил 17,6%. В 2016 году летальность составляла 14,9%, в 2017 году – 21,1%.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этиологический агент: | 2016 | 2017 |
| Число умерших | Уровень летальности | Число умерших | Уровень летальности, % |
| Не расшифрован | 1 | 3,3% | 4 | 16,7% |
| S.pneumoniae | 5 | 38,5% | 4 | 33,3% |
| L.monocytogenes | 1 | 50% |  ⎯ | ⎯ |
| Всего: | 7 | 15,2% | 8 | 21,1% |

Таб.2. Уровень летальности от гнойных менингитов в 2016 и 2017 гг (абс,%).

Как видно из таблицы, уровень летальности с 2016 по 2017 год увеличился на 6,2%, разница показателей является статистически значимой (p<0,001). При этом летальность среди пневмококкового менингита снижается, но остается достаточно высокой: 38,5% в 2016 году и 33,3% в 2017 году пациентов, заболевших пневмококковым менингитом, умерло (p<0,001). К 2017 году происходит увеличение летальности от гнойных менингитов неустановленной этиологии (p<0,001), хотя общее число пациентов с этим диагнозом в 2017 году было меньше (30 пациентов в 2016 г. и 24 пациента в 2017 г.).

Основными причинами летального исхода является отек-набухание головного мозга с дислокацией срединных структур, развитие гнойного вентрикулита и прогрессирующая полиорганная недостаточность. В среднем летальный исход приходился на 14,7 + 5,9 день госпитализации.

Зависимость между средним возрастом госпитализированных больных, равным 46,8 + 1,9, и средним возрастом пациентов с летальным исходом, равным 60,7 + 3,85 статистически достоверна (p<0,001).

При анализе влияния сопутствующей патологии на исход заболевания статистически значимые связи выявлены между наличием у пациента фоновой патологии в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы, патологий ЛОР-органов, злокачественных новообразований и летальным исходом (р<0,05).

Из наиболее характерных ошибок на догоспитальном этапе можно выделить: позднюю госпитализацию и поступление в непрофильные стационары.

В среднем пациенты, которых в дальнейшем ждал летальный исход, госпитализировались несколько раньше, что может быть обусловлено более быстрым и тяжелым началом заболевания.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Летальный исход | Выписка |
| Неустановленной этиологии | 9,4 + 5,7 | 7,7 +1,7 |
| Пневмококковые | 3,3 + 0,7 | 6,8 + 1,2 |
| Все | 5,4 + 2,0 | 6,9 + 1,2 |

Таб.3. Средние сроки госпитализации пациентов от начала заболевания (M+m).

Статистически достоверной связи между исходом заболевания и количеством дней от начала заболевания до госпитализации не выявлено (р>0,05).

Госпитализация в непрофильный стационар является отрицательным фактором, т. к. приводит к задержке с оказанием специализированной помощи. Среди 85 пациентов с гнойным менингитом 23 пациента в начале заболевания были госпитализированы в другие лечебные заведения города и Ленинградской области. Из них, 12 пациентов доставили в тяжелом состоянии в отделение реанимации. Четыре пациента в дальнейшем скончались. Однако, статистическая связь между госпитализацией в непрофильный стационар и исходом заболевания не подтвердилась (p>0,05).

**3.3.Анализ клинической картины у пациентов с гнойным менингитом**

При изучении клинической картины у пациентов с диагнозом гнойный менингит при поступлении общемозговая симптоматика была выражена у большинства. Чаще всего больные предъявляли жалобы на головную боль (63 пациентов – 74,1%) и рвоту (31 пациентов – 36,8%). Гиперестезия встречалась реже, у 8 пациентов (9,4%), из них 7 были с менингитом неуточненной этиологии.

Менингеальная симптоматика определялась как положительная при наличии симптома Кернига и ригидности мышц затылка. У 5 пациентов (5,9%) при поступлении в стационар такой симптоматики выявлено не было, все они переносили менингит неустановленной этиологии. При этом у одного пациента на первый план выходили общемозговые и очаговые (гемипарез, афазия) симптомы, остальные предъявляли скудные жалобы, в основном на головную боль.

Нормализация менингеальной симптоматики происходила в среднем за 12,3+1,2 дня (медиана = 10 дней).

Повышение температуры тела было третьим по распространенности клиническим симптомом среди заболевших гнойным менингитом, его определили у 51 пациента (60%). Наиболее часто температура увеличивалась до субфебрильных цифр - у 40 пациентов, реже до фебрильных - у 7, высокая температура наблюдалась у 4.

Пациенты, поступающие в состоянии средней степени тяжести, в среднем имели температуру 37,2 + 0,1°С, что практически не отличается от средней температуры пациентов в тяжелом состоянии при поступлении – 37,3 + 0,1°С (p<0,001).

Пациенты с неустановленной этологией менингита поступали с температурой 37,2 + 0,1°С, температура пациентов с пневмококковым менингитом была 37,3 + 0,2°С, с листериозным – 38,3 + 0,4°С (p<0,001). В связи с незначительной разницей между показателями эти данные сложно использовать в клинической практике.

Нормализация температуры к моменту выписки произошла у 67 пациентов. К этому числу не относились пациенты с изначально нормальной температурой тела, которая в дальнейшем не повышалась и те, кто выписался с субфебрилитетом. Средний срок нормализации температуры тела при гнойных менингитах составил 15,4 + 1,9 дня (медиана = 10 дней).

Для 7,1% пациентов повышение температуры сопровождалось ознобом, а для 5,9% - болями в мышцах и суставах.

|  |  |
| --- | --- |
| Менингеальная симптоматика | 94,1% |
| Головная боль | 74,1% |
| Повышенная температура | 60% |
| Рвота  | 37,6% |
| Слабость | 27,1% |
| Тошнота | 23,5% |
| Кашель | 11,8% |
| Головокружение | 10,5% |
| Судороги | 9,4% |
| Жидкий стул | 7,1% |
| Насморк | 7,1% |
| Озноб | 7,1% |
| Боли в суставах, в мышцах | 5,9% |

Таб.4. Наиболее частые клинические симптомы при гнойных менингитах,%.

Жалобу на слабость предъявляли в 27,1% случаев госпитализации. Также часто на практике 23,5% пациентов жаловались на имеющуюся тошноту, в опровержение известного факта, что «мозговая» рвота ей не сопровождается.

Обширную группу занимают пациенты, поступившие в стационар, с жалобами, характерными для инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов: кашель (11,8%), насморк (7,1%), боли в горле (3,5%), боли в ухе (4,7%), охриплость, шум в ушах (1,2%).

Серьезная неврологическая симптоматика чаще проявлялась в виде судорог (9,4%). Реже отмечались шаткости походки (3,5%), афазия, галлюцинации (2,4%), гемипарез, амнезия и двоение в глазах (1,2%).

Достаточно атипичное начало гнойного менингита с нарушением стула встречалось у 8 пациентов (9,4%), в виде диареи - у 7,1% или запора - у 1,2%.

Кожные покровы были обычной окраски у всех пациентов, цианоз не выявлялся. Только у 2 пациентов (2,4%) с гнойным менингитом заболевание начиналось с сыпи, у одного из них была геморрагическая энантема в виде петехий на твердом небе и дужках, у другого – розеолезно-папулезная и петехиальная сыпь, пятна Лукина. Несмотря на яркие проявления заболевания, у обоих пациентов этиологический агент не был расшифрован.

При физикальном осмотре пациентов, частота дыхания в большинстве случаев была в нормальных диапазонах, тахипноэ встречалось у 23 пациентов (27%), брадипноэ не было. Частота сердечно-сосудистых сокращений была увеличена у 45 пациентов (52,9%), у остальных – в пределах нормы. Увеличение систолического артериального давления при поступлении наблюдалось у 21 пациента (24,7%). Один пациент поступил в состоянии шок 1 (индекс Альговера = 1), что затруднило диагностику заболевания и привело к постановке ошибочного диагноза в виде острого гастроэнтероколита (в анамнезе рвота и диарея). Состояние остальных пациентов в 47,1% случаев было расценено как среднетяжелое, в 52,9% - как тяжелое.

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть состояния оказалось не значимо (p>0,05).

Средний срок лечения больных гнойным менингитом составил 25,3 +1,7 дня (медиана = 23 дня). В реанимацию поступило 50 пациентов (58,8%). Среднее время пребывания пациента в реанимации было 10,5 + 1,9 дня (медиана =7 дней).

Осложнения гнойных менингитов встречались в 61% случаев. Среди них наибольшую частоту составляли отек-набухание головного мозга – 52,9% и ОССН – 11,8%. Дислокация головного мозга встречалась в 7,1% случаев; пневмония, судороги, полиорганная недостаточность, гнойный вентрикулит – 5,9%; абсцесс ГМ, трахеостома, сепсис - 3,5%; анемия, нейрогенный мочевой пузырь – 2,4%. Реже всего встречались такие осложнения как пролежни, ликворея, инфекционный эндокардит, ИТШ, ТЭЛА, энцефалопатия, эрозивный гастрит, на них пришлось 1,2%.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | Пневмококковый менингит | Листериозный менингит | Менингококковый менингит | Менингит неустановленной этиологии |
| Кома | 20% | 33,3% | ⎯ | 3,7% |
| Судороги | 4% | ⎯ | ⎯ | 3,7% |
| Очаговая симптоматика | 36% | 33,3% | ⎯ | 18,5% |
| ОНГМ | 68% | ⎯ | 100% | 35,2% |
| ОНГМ с дислокацией | 16% | 33,3% | ⎯ | 1,9% |
| Гнойный вентрикулит | 20% | 33,3% | ⎯ | 1,9% |
| Абсцесс ГМ | 4% | ⎯ | ⎯ | 5,6% |

Таб.5.Частота симптомов поражения центральной нервной системы при гнойных менингитах,%.

* 1. **Клинические особенности пневмококковых менингитов**

С диагнозом гнойный менингит пневмококковой этиологии в СПбГБУЗ КИБ им.С.П.Боткина в 2016 году было госпитализировано 13 пациентов, в 2017 году - 12 пациентов. Средние сроки поступления были на 3,6 + 0,8 день заболевания (медиана = 3 день), т.е. госпитализация была достаточно ранней. Это, возможно, связано с быстро развивающейся тяжестью состояния при гнойном менингите пневмококковой этиологии. В тяжелом состоянии в отделение реанимации больницы поступили 92% больных. Степень нарушения сознания при этом была различна: у 20% госпитализированных сознание было ясным, т.е. изменение сознания наблюдалось в 80% случаев. Наиболее часто сознание изменялось в виде сопора – 55%, далее по частоте следовали: кома (25%), оглушение (15%) и психомоторное возбуждение (5%).

Обращает на себя внимание характерная заболеваемость в осенне-зимний период, с максимальным пиком в ноябре и декабре (20%).

Общемозговая симптоматика была выражена примерно в половине случаев, проявляла себя в виде головной боли (50%) и рвоты (40%). Менингеальные знаки были выражены у всех пациентов, средний срок их регрессии составил 17,8 + 3,7 дня (медиана = 13,5 дня). Течение болезни у 40% пациентов осложнилось энцефалитом, что выражалось в появлении очаговых симптомов. Из непостоянных симптомов преобладали также жалобы на слабость (20%), кашель и насморк (12%), в 8% – на боли в ухе. Достаточно нетипичный симптом – диаррея встречался у 12% пациентов с пневмококковым менингитом. Нормализация лихорадки происходила на 20,8 + 4,9 (медиана = 16 дней).

Средняя длительность госпитализации была 25,3 + 4,5 койко-дня (медиана = 21 день).

Таб.6.Частота сопутствующей патологии при пневмококковом менингите за 2016-2017 гг.,%:

|  |  |
| --- | --- |
| Сопутствующая патология: | Частота: |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы | 64% |
| Хр.синусит | 36% |
| Хр.отит | 32% |
| Сахарный диабет 2 типа | 28% |
| Пневмония | по 16% |
| Черепно-мозговая травма в анамнезе |
| Анемия |
| Ожирение | по 12% |
| Вирусные гепатиты |
| ВИЧ-инфекция |
| Хр.панкреатит |

* 1. **Клинические особенности листериозных менингитов**

За период 2016 – 2017 гг. в СПбГБУЗ КИБ им.С.П.Боткина было госпитализировано 3 женщины с диагнозом листериозный гнойный менингит (2 - в 2016 году, 1 - в 2017 году). Две пациентки госпитализировались на 2 сутки от начала заболевания в среднетяжелом состоянии, при поступлении сознание было ясным, предъявляли жалобы на головную боль и слабость, одна из них - на рвоту. Сопутствующей патологии выявлено не было, течение болезни было не отягощенным. Третья пациентка поступила на 11 сутки от начала заболевания в тяжелом состоянии и, после 11 дней лечения в отделении реанимации, скончалась от отека-набухания головного мозга с дислокационным синдромом и гнойного вентрикулита. При поступлении сознание на уровне кома 1. Со слов родственников заболевание началось с прогрессирующей слабости и сонливости, к которым в дальнейшем присоединились судорожные припадки. Из анамнеза также стало известно, что пациентка страдала хроническим отитом, сахарным диабетом 2 типа и хроническим вирусным гепатитом С. У всех пациенток были выявлены менингеальные знаки, которые регрессировали на 12 + 3 сутки болезни. Медиана госпитализации пациенток составила 39 дней.

* 1. **Клиническая характеристика менингококковых менингитов**

За 2016 и 2017 год с диагнозом гнойный менингит менингококковой этиологии поступили два пациента: девушка 21 года и молодой человек 20 лет, соответственно. Оба находились в тяжелом состоянии, предъявляли жалобы на головную боль и рвоту. Сыпи не было, т.е. отсутствовала менингококкемия. Первая пациентка поступила через 10 дней от начала заболевания, сознание ее было ясным, температура тела нормальная. Второй пациент поступил на 2 день болезни в сознании на уровне оглушения с повышением температуры. Менингеальные знаки были положительны у обоих, течение болезни осложнилось отеком-набуханием головного мозга. При анализе этиологического агента, у обоих пациентов выявлена N.meningitidis серогруппы С. Оба пациента выписались через 23 койко-дня.

**3.7. Анализ лабораторных признаков у пациентов с гнойным менингитом**

У всех пациентов при поступлении в стационар исследовалась спинномозговая жидкость, в которой выявлялись: повышенный нейтрофильный плеоцитоз, повышение уровня белка, снижение уровня глюкозы. Основные показатели представлены в таблице.

Таб.7. Показатели спинномозговой жидкости при поступлении больных с гнойным менингитом в стационар (М +m, мин-макс)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Пневмококковый менингит | Листериозный менингит | Менингит неустановленной этиологии | Все |
| Цитоз (кл.в 1 мкл) | 2094,1 + 465,180 – 7082,7 | 484,2 + 73,4354 – 608  | 1784,75 + 339,770 – 8362 | 1912,5 + 281,970 – 10070 |
| Нейтрофилы,% | 91,6 + 3,718 – 100 | 71,3 + 13,956 – 98  | 85,1 + 2,59,5 – 100 | 86,3 + 2,19,5 – 100 |
| Лимфоциты,% | 7,4 + 3,10 – 66 | 28,7 + 13,92 – 44  | 13,4 + 2,20 – 77,8 | 11,9 + 1,80 – 77,8 |
| Белок, г\л  | 4,8 + 0,80,51 – 18 | 3,3 + 1,91,01 – 7,11  | 1,9 + 0,20,4 – 1,2 | 3 + 0,30,4 – 18 |
| Глюкоза, ммоль\л | 0,8 + 0,20,01 – 3,7 | 1,7 + 1,00,32 – 3,72  | 2,6 + 0,20,1 – 8,2 | 1,9 + 0,20,01 – 8,2 |

Выраженность изменений зависела от этиологии менингита. Самый высокий цитоз и уровень нейтрофилов в ликворе наблюдался у пациента с менингитом менингококковой этиологии (10700 кл.в 1 мкл, 100% нейтрофилов), однако учитывая малое количество пациентов (2 пациента) сказать о какой-либо характерной закономерности не представляется возможным. Следующим по частоте шел пневмококковый менингит, количество цитоза при котором в среднем было 2094,1 + 465,1 (p<0,01). Разница в уровне белка и глюкозы оказалась статистически значимой только при сравнении менингита пневмококковой и нерасшифрованной этиологии (p<0,001).

Таб.8. Исследование уровня цитоза спинномозговой жидкости в зависимости от исхода заболевания, (M+m).

|  |  |
| --- | --- |
| Исход заболевания: | Уровень цитоза ликвора |
| Летальный исход | 1921,1 + 706,1 |
| Выписка | 1910,7 + 309,2 |

Разница в уровне цитоза спинномозговой жидкости у пациентов с выпиской из стационара и летальным исходом является незначимой (p>0,05).

Уровень лейкоцитов периферической крови в пределах нормы определялся только у 23 пациентов (27%) при поступлении, у 60(70,6%) – был лейкоцитоз, у 2(2,4%) – лейкопения. Влияние этиологического агента на уровень лейкоцитов статистически не значимо (p>0,05).

Таб.9.Уровень лейкоцитов при расшифрованных и несрасшифрованных менингитах, (M+m).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Пневмококковый менингит | Листериозный менингит | Менингококковый менингит | Менингит неустановленной этиологии |
| Уровень лейкоцитов, 109\л | 14,1 + 1,7 | 14,2 + 3,8 | 23,9 + 5,8 | 13,8 + 0,9 |

С-реактивный белок определяли у 35 пациентов, из них уровень С-реактивного белка был повышен у 34, его средний уровень составил 159,4 + 23 мг\л. Пациенты, поступающие в тяжелом состоянии, имели значительно более высокий уровень С-реактивного белка (179,4 +27,9 мг\л), в отличие от пациентов со средней тяжестью заболевания (91,7 + 25,4 мг\л) (p<0,001).

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Преобладание в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов менингококка, который составлял 40,2% по РФ в 2016 году, не подтвердилось. В Санкт-Петербурге за 2016-2017 гг в СПбГБУЗ КИБ им.С.П.Боткина среди взрослого населения преобладал Streptococcus pneumoniaе (85,7%), который занимал второе место по частоте случаев гнойных менингитов в РФ в 2016 году.

За период наблюдения в больнице общий уровень летальности составил 18,3%. В 2016 году летальность составляла 15,2%, в 2017 году – 22,2%. Это соответствует высокому уровню летальности от гнойных менингитов по РФ (14% в 2016 году).

Выявление в клинической картине менингеальных знаков в 93,9% случаев, а также общемозговой симптоматики в виде головной боли (73,2%) и рвоты (35,4%) соответствует общепризнанным фактам развития клинической картины при менингите. Однако тошнота, которая обычно считается нехарактерной для «мозговой» рвоты, была у пациентов в 24,4% случаев.

Основными причинами летального исхода у пациентов являлись отек-набухание головного мозга с дислокацией срединных структур, развитие гнойного вентрикулита и прогрессирующей полиорганной недостаточности, которые по данным исследований наблюдаются в у 33-40% пациентов с гнойным менингитом.

Для пневмококкового менингита неврологическая картина характеризуется выраженными признаками поражения вещества головного мозга, что встречалось у изученной группы пациентов: изменения сознания наблюдалось в 79,2% случаев, частота энцефалита составила 37,5%. Сопутствующая патология в виде заболеваний ЛОР-органов (33,3% для хронического отита и 37,5% для хронического синусита), пневмонии и черепно-мозговой травмы (16,7%) может говорить о вторичном генезе пневмококкового менингита. Наличие сопутствующей патологии при листериозном менингите, а также судорог в клинической картине было признаком неблагоприятного прогноза.

По данным литературы для гнойных менингитов плейоцитоз, как правило, составляет выше 1000 клеток в микролитре. За 2016-2017 годы уровень плейоцитоза для всех менингитов составил 1800,8 + 261,8 клеток в 1 микролитре.

Превалирование нейтрофилов в спинномозговой жидкости, что является облигатным признаком для гнойных менингитов, было у всех пациентов на уровне 86,3 + 2,1%. Пониженный уровень глюкозы (1,9 + 0,2) и повышенный уровень белка (2,9 + 0,3) были также характерным симптомом.

Изменение гемограммы при бактериальных менингитах характеризуется высоким лейкоцитозом, обычно до 25-35×109 клеток в 1 л, однако у пациентов за изученный период лейкоцитоз был не таким высоким, в пределах 13,8 + 0,8.

Таким образом, результаты данной работы в целом совпадают с результатами, полученными в ходе других исследований на территории Российской Федерации, и подтверждают, что гнойный менингит является высоко актуальной проблемой. Это требует более тщательного изучения проблемы высокой летальности при гнойных менингитах. Смещение этиологической структуры в сторону пневмококка является показателем необходимости решения вопроса о вакцинации населения, а также тщательной санации очагов хронической инфекции у конкретного пациента.

# **ВЫВОДЫ**

1. Основным возбудителем гнойных менингитов за 2016-2017 г. является Streptococcus pneumoniaе (80,5%). Гнойный менингит также вызывали L.monocytogenes - в 10,7% случаев, N.meningitidis (серогруппа С) – в 6,5% и M.tuberculosis – в 3,3%.
2. Уровень летальности при гнойных менингитах за два года составил 17,6% (в 2016 году – 14,9%; в 2017 году – 21,1%). Увеличение летальности происходило преимущественно за счет менингитов с неустановленной этиологией (p<0,001).
3. Наиболее частыми клиническими симптомами у пациентов с гнойным менингитом при поступлении в стационар были: менингеальные знаки (94,1%), общемозговая симптоматика в виде головной боли (74,1%) и рвоты (37,6%). Повышение температуры тела происходило у 60% госпитализированных. Осложнение в виде энцефалита наблюдалось при менингитах пневмококковой этиологии в 40% случаев.

Уровень цитоза ликвора при гнойных менингитах составил 1912,5 + 281,9 клеток в 1 мкл, уровень нейтрофилов – 86,3 + 2,1%.

1. При анализе влияния сопутствующей патологии на исход заболевания значимые связи выявлены между наличием у пациента фоновой патологии в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы, патологий ЛОР-органов, злокачественных новообразований и летальным исходом (p<0,05).
2. При верификации менингита пневмококковой этиологии значимым оказалось сочетание методов реакции латекс-агглютинации и посева ликвора. Для менингита, вызванного L.monocytogenes, посев ликвора оказался самым информативным методом, в отличии от РНГА крови с листериозным антигеном. Учитывая большое количество гнойных менингитов неустановленной этиологии, представляется необходимым совершенствование методов диагностики.

Подпись автора дипломной работы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ / Терехова М.И. /

# **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Резванцев М.В*. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах. **//** Журнал инфектологии.- 2011. №3(1). –С.53-58

2. *Бондарев Л.С., Зайцев И.А., Заплотная А.А., Кузнецова Н.В.* Клинические особенности и диагностика вторичных бактериальных менингитов.**//** Вестник неотложной и восстановительной медицины.-2005.-№6(1).- С.114-116

3. *Спирихина Л.В., Королева И.М., Закроева И.М.* Бактериальные менингиты неменгококковой этиологии в Российской Федерации. **//**Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2013. №2.-С.27-31

4. *Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В., Смирнова Т.Ю., Молотилова Т.Н., Крючкова Г.В., Чернышов Д.В., Михалинова Е.А., Мясников В.А.* Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами.**//** Consilium Medicum.-2010. №12(4).-С.54-67

5. *Королева М.А., Покровский В.И., Миронов К.О., Платонов А.Е., Шипулин Г.А., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Мельникова А.А., Кошкина Н.А., Королева И.С.* Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в историческом и современном аспектах. **//**Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014. №2.-С.52-56

6. [*Castelblanco R.L*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castelblanco%20RL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25104307)*.,*[*Lee M*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25104307)*.,*[*Hasbun R*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hasbun%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25104307)*.* Epidemiology of bacterial meningitis in USA from 1997 to 2010: a population-based observational study.**//** [Lancet Infectious Dis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104307)eases- 2014. №14(9)- P.813-819

7. *Спирихина Л.В., Закроева И.М., Королева И.С., Лыткина И.Н., Пяева А.П.* Гнойные бактериальные менингиты неменингококковой этиологии в Москве за 2002-2010 гг. **//**Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2011. №3.-С.17-23

# 8. *[Heckenberg S.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heckenberg%20SG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24365425).,*[*Brouwer M.C*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brouwer%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24365425)*.,*[*van de Beek D*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20de%20Beek%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24365425)*.* Bacterial meningitis**//**Handbook of Clinical Neurology.- 2014. №121.-P.1361-1375

9. *ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора* Выявление эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитам на основе комплексной этиологической диагностики для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий:Отчет о научно-исследовательской работе. Санкт-Петербург. 2016.- 47 с.

10. Лобзин *В.С.*  Менингиты и арахноидиты. – Спб: Медицина, .- 128с.

11. *Zhihui He, Xiujuan Li, and Li Jiang* Clinical analysis on 430 cases of infantile purulent meningitis**//**SpringerPlus.*-*2016.Режим доступа: https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-3673-4

12. Лобзин Ю*.В.,*Пилипенко*В.В.,* Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – Спб: Фолиант, 2003.- 128с.

# 13. [*Gounder P.P*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gounder%20PP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Zulz T*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zulz%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Desai S*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Desai%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Stenz F*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stenz%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Rudolph K*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rudolph%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Tsang R*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsang%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Tyrrell G.J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tyrrell%20GJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.,*[*Bruce M.G*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bruce%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25864638)*.* Epidemiology of bacterial meningitis in the North American Arctic, 2000-2010. **//**The Journal of Infection.- 2015. №71(2).-P.179-187

14.*The* *WHO Guideline* Meningitis Outbreak Response in Sub-Saharan Africa.2014-p.58

15. *Королева И.С., Белошицкий Г.В., Спирихина Л.В., Закроева И.М., Тагаченкова Т.А., Королева М.А.* Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов **//** Журнал Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.- 2009. №1(44). –С.5-8

16. *Пилипенко В.В.* Пневмококковые менингиты у взрослых: необходимость профилактической вакцинации после 45 лет **//** Журнал Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.- 2010. №6(55). –С.63-67

17. *D. van de Beek , Cabellos C., Dzupova O., Esposito S., M. Klein , Kloek A. T., Leib S. L., Mourvillier B., Ostergaard C., Pagliano P. , Pfister H.W., Read R. C., Resat Sipahi O. and Brouwer M. C., for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)* ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis **//** Clinical Microbiology and Infection.- [2016.№ 22.-Р.37–](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)62

18. [*Bodilsen J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bodilsen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24645971)*.,*[*Dalager-Pedersen M*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dalager-Pedersen%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24645971)*,*[*Schønheyder H.C*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%B8nheyder%20HC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24645971)*.,*[*Nielsen H*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nielsen%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24645971)*.* Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: A Danish retrospective population-based cohort study. **//** Scandinavian Journal of Infectious Diseases.- [2014.№ 46(6).-Р.418–](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)425

19. [*Arda B*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arda%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18059106)*.,*[*Sipahi O.R*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Sipahi%20OR%22%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18059106)*.,*[*Atalay S*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Atalay%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18059106)*.,*[*Ulusoy S*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ulusoy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18059106).Pooled analysis of 2408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. **//** Medical Principles and Practice.- [2008.№ 17(1).-Р.76–](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)79

20. *Gjini A.B., Stuart J.M., Lawlor D.A., Cartwright K.A., Christensen H., Ramsay M., Heyderman R.S.*Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales 1991-2002. **//** Epidemiology and Infection.- [2006.№ 134(3).-Р.567–](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)569

21. *Dzupova O., Rozsypa H., Prochazka B., Benes* J. Acute bacterial meningitis in adults: Predictors of outcome**//** Scandinavian Journal of Infectious Diseases.- [2009.№ 41(5).-Р.348–](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)354

22. *Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (AMC/RIVM)* Bacterial meningitis in the Netherlands: annual report. Amsterdam: University of Amsterdam. 2015.-60 p. Режим доступа: https://www.amc.nl/web/file?uuid=743fa7b3-4560-46b5-84a0-13dba921e522&owner=9423f858-411c-47f3-b97b-98d8118882c1

23. *Matthijs C., Brouwer, Diederik van de Beek* Epidemiology of community-aquired bacterial meningitis**//** Current Opinion in Infectious Diseases.- [2018.№ 31(1).-Р.78–84](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)

24. *Королева И.С.,Белошицкий Г.В., Спирихина Л.В., Закроева И.М., Тагаченкова Т.А., Королева М.А.* Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение// Журнал Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы- 2013. №2. –С.15-17

25. *Соловей Н.В., Карпов И.А., Щерба В.В., Данилов Д.Е., Борисевич О.В.* Внебольничный бактериальный менингит: современные аспекты этиотропной и патогенетической терапии**//**Рецепт.- 2015. №5(103). –С.100-119

26. Пилипенко В.В., Щеголев А.В., Алексеев А.М., Карев В.Е. Бактериальные менингиты: диагностика и лечение: Учебное пособие. – Спб: Радуга, 2015.- 100с.

27. *Петрухин А.С.* Детская неврология. Клиническая неврология: Учебник – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. -Т. 2. - 560 с.

28. *Субботин А.В., Семенов В.А., Попонникова Т.В.* Инфекционные заболевания нервной системы (нейроинфекции). Учебное пособие для студентов лечебного факультета медицинских вузов. – Кемерово. 2003. –58с

29. *Харламова Т.В., Зайцева М.Н., Филиппов П.Г.* Клиническая оценка центральной и периферической гемодинамики у больных с бактериальными менингитами**//**Инфекционные болезни.- 2007.№3.- С.45-47

30. *Фазылов В.Х., Светлана В.Т., Наиля Ф.Д.* Клинико-лабораторные особенности менингококковой инфекции, менингитов и менингоэнцефалитов другой этиологии**//**Журнал инфекционные болезни.- 2015.№4.- С.110-113

31. *Michelle Troendle M.D., Deanna Willis M.D.* Fulminant bacterial meningitis due to Neisseria meningitidis with no pleocytosis on lumbar puncture **//** The American Journal of Emergency Medicine.- [2017.№ 35(1).-Р.198](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2018/02000)

32. *Нагибина М.В.* Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения. Дис. д.м.н. Москва. 2017. -278 с.

33. *Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Молотилова Т.Н., Пархоменко Ю.Г., Мозгалева Н.В., Смирнова Т.Ю.* Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности **//** Журнал Инфектологии.- 2012. №4(3). –С.32-33

34. *Галицкая, Л.С. Намазова, Гайворонская* *А.Г.* Менингиты у детей: особенности пневмококковых менингитов и возможности их вакцинопрофилактики**//** Педиатрическая фармакология.- 2008. №5(3). – С.72-75

35*. Карпов И.А., Иванов А.С., Юркевич И.В., Кишкурно Е.П., Качанко Е.Ф.* Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней**//**Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2006. №8(3). –С.217-241

36. *Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Рысинская Т.К., Голоднова С.О.* Клиническая характеристика пневмококковой и менингококковой инфекции с гнойным менингитом**//** Здоровье семьи - 21 век. .- 2012. №4. –С.14

37. *Мартынова Г.П., Гульман Л.А., Богвилене Я.А., Кутищева И.А., Вайцель Е.В.* Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей**//** Вопросы современной педиатрии.- 2010. №9(4). –С.110-113

38. *Сорокина М .Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В.* Бактериальные менингиты у детей: Руководство. - М.: Медицина, 2003. - 320 с.

39. *Doganay М.* Listeriosis: clinical presentation**//** FEMS Immunology and Medical Microbiology.- 2003. №35. –Р.173-175

40. Информационный бюллетень Listeriosis .The Center for Food Security and Public Health: Iowa State University. Режим доступа: [http://64.233.167.104/search?q=cache:KCCbBS7gg\_gJ:www.cfsph.](http://64.233.167.104/search?q=cache:KCCbBS7gg_gJ:www.cfsph.%0biastate.edu/Factsheets/pdfs/listeriosis.pdf+listeriosis+vaccine&hl=en&ct=clnk&cd=3&gl=us&client=firefox-a)

41. *Кареткина Г. Н.* Листериоз**//**Лечащий врач.- 2008. №9. –С.31-35

42. *Малышев Н.А., Мартынов К.А., Базарова М.В., Заикин В.Л., Келли Е.И., Серобян А.Г., Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н., Деконенко Е.П.* Листериоз. Методические рекомендации. Москва.2001.- 3 с.

43. *Венгеров Ю. Я., Платонов А. Е., Воейкова М. В., Королева И. С., Богатырева Э. П., Крючкова Г. В., Платонова О. В., Тютюнник Е. Н., Шипулин Г. А*. HIB-менинит: клиника, диагностика и лечение**//**Лечащий врач.- 2008. №9. –С.31-35

44. Информационный бюллетень Вакцинация против гемофильной инфекции типа b (Hib). Документ по позиции ВОЗ. – 2013. №39. – С.413-428 Режим доступа: http://www.who.int/immunization/documents/Hib\_Refs\_Rus.pdf

45. *Eli B. Nix, Nicole Hawdon, Sean Gravelle, Birubi Biman, Malcolm Brigden, Saleem Malik, William McCready, Garry Ferroni and Marina Ulanova* Risk of Invasive Haemophilus influenzae Type b (Hib) Disease in Adults with Secondary Immunodeficiency in the Post-Hib Vaccine Era**//** Clinical and Vaccine Immunology.- 2012. №19(5). –Р.766-771

46. *Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В.* Инфекционные болезни у детей: Учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 687 с.

47. *Министерство здравоохранения Кыргызской Республики* Руководство по клинике, диагностике и лечению бактериальных менингитов. 2015. – 22 с. Режим доступа: http://www.hivplatform.kg/upload/files/klinikamening\_.pdf