

На правах рукописи

ВИЛЬНИЦ

Алла Ароновна

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

14.01.09 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук,
профессор Скрипченко Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

Иванов Константин Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Феклисова Любовь Владимировна - доктор медицинских наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Симованьян Эмма Никитична - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Ведущая организация:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, корп. 44, зал заседаний Ученого Совета, ауд.12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8 и на сайте <http://www.lspbgmu.ru/ru>.

Автореферат разослан «_____» _____

Ученый секретарь диссертационного
совета Д.208.090.02
доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

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%), обусловленных, в значительной степени, развитием интракраниальных осложнений (ИКО), которые возникают в 40-60% случаев [Сорокина М.Н. с соавт., 2003, Лобзин Ю.В., 2014, Lukšić et al., 2013; Lucas M.J. et al. 2016, Скрипченко Н.В., 2018]. Когнитивные, психоэмоциональные, сенсорные и двигательные нарушения выявляются спустя годы после перенесенного гнойного менингита у 1,5-40% переболевших, резко ухудшая качество их жизни [Als L.C. et al., 2013; Namani S.A. et al., 2013; Schmand B. Et al., 2010]. Основную группу риска по осложненному течению ГМ составляют дети раннего возраста и подростки, что связано с возрастными анатомо-физиологическими особенностями [Kulik D. Et al., 2013; Vasilopoulou V et al., 2011]. Отсутствие специфической симптоматики, «классических» менингеальных симптомов у детей, особенно первых месяцев жизни, затрудняет своевременную диагностику ГМ, приводит к недооценке тяжести состояния ребенка, несвоевременному проведению адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания [Скрипченко Н.В. с соавт., 2017; Феклисова Л.В., 2015].

Схожесть клинических проявлений различных по морфологическому субстрату ИКО диктует необходимость проведения нейровизуализационных обследований, среди которых в выявлении структурных нарушений, связанных с ГМ, наибольшую информативность имеют методы нейроиимджа экспертного класса – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [Трофимова Т.Н., 2016, Lummel N. et al., 2016; Incesu L, and Khosla A 2015]. Между тем, у пациентов, находящихся в критическом состоянии с нестабильной гемодинамикой, проведение данных исследований сопряжено с высоким риском прогрессирования полиорганной недостаточности, что определяет необходимость поиска оптимальных методов неинвазивной диагностики ИКО, безопасных для данной категории больных.

В патогенезе осложненного течения ГМ, обусловленного развитием ИКО, рассматривается роль различных сосудистых, иммунологических, коагулологических нарушений, острофазных воспалительных реакций [Венгеров Ю.Я. с соавт., 2018, Bosmann M., Peter A. 2012; Prasad R. et al., 2014]. Между тем, принимая во внимание сложность патогенеза ГМ, вовлечение в патологический процесс огромного количества различных факторов, связанных как с микроорганизмом, так и с ответом на инфекцию хозяина, большинство авторов сходится во мнении об отсутствии единого маркера, определяющего прогноз заболевания. В качестве предикторов осложненного течения ГМ и высокого риска летального исхода большинство исследователей указывает ранний возраст пациентов, пневмококковую этиологию ГМ, длительные судороги. [Нагибина М.В., 2017, Jit M., 2010; Antoniuk SA et al., 2011; Liu G. et al., 2011; Mendizabal M. et al., 2013]. Среди лабораторных данных основной акцент уделяется исследованию показателей ЦСЖ: гипогликорахии, гипонатрийрахии, увеличению уровней белка, лактата, ИЛ-6, ММР, TNF и др., однако, далеко не всегда существует возможность исследования ЦСЖ у детей с ГМ, находящихся в крайне тяжелом состоянии [Венгеров Ю.Я. с соавт., 2018, Карев В.Е., 2015, Shrikanth V. et al, 2015; Lin W.-L. et al., 2016 ;H.-L. Peng et al, 2018]. В случаях, осложненных отеком головного

мозга (ОГМ), при наличии гемодинамических нарушений проведение диагностической люмбальной пункции (ЛП) приходится откладывать до стабилизации состояния пациента, в связи с чем необходим поиск иных параклинических прогностических маркеров, включая и факторы наследственной предрасположенности к осложненному течению заболевания [Kumpf O, Schumann R.R., 2008; Adriani K.S. et al., 2013; Sanders et al.2013].

В терапии ГМ общепризнана роль антибактериальной терапии, 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 [Сорокина М.Н. с соавт., 1998, 2003; Скрипченко Н.В, с соавт.2006, 2017; Barichello T., 2012].

Все вышеперечисленное обосновывает актуальность изучаемой проблемы.

Степень разработанности темы исследования

Большую роль в изучении эпидемиологии, клинических особенностей, патогенеза, патоморфологии ГМ и их осложнений внесли многие отечественные и зарубежные ученые [Сорокина М.Н., 1998, 2003; Скрипченко Н.В., 2016, 2017; Венгеров Ю.Я., 2015; Лобзин Ю.В., 2010; Мазанкова Л.Н., 2018; Королева И.С., 2017; Нагибина М.В., 2017; Маньков М.В., 2005; Насыров Р.А., 2005; Barichello T., 2012; Kim K., 2010; Panugant, S.K., 2018; Tunkel A, 2015 и др.] Однако, несмотря на проводимые исследования различных аспектов ГМ, сохраняется большое количество нерешенных вопросов в отношении факторов, определяющих особенности течения заболевания, развития ИКО. Работы, посвященные диагностике ИКО ГМ у детей, в подавляющем большинстве случаев рассматривают изолированно какой-либо один из нейровизуализационных либо функциональных методов [Сорокина М.Н. с соавт, 2003; Гнездицкий В. В., 2003, Команцев В.Н., 2013, Трофимова Т.Н., 2017, Злотникова Т.В., 2002; Васильева Ю.П., 2012; Satbir S., Kumar G., 2012; Suyash Mohan S., 2012; Nepal P. et al. 2014 Sylvette R. et al., 2012, Ze D. et al., 2014]. 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 [Ватазин А.В., 2011; Карнавина Н.С., 2012; Bodilsen, J 2014; Boelman, 2013; Bonaviaa F., 2018; Brouwer M, 2015; Daoud A.; 1999, Singhi S., 2008; van de Beek, D, 2016]. Различны мнения о средствах и методах церебропротекции, целесообразности проведения ноотропной и нейротрофической терапии при ГМ [Бузунова С.А., 2007; Зарубина И.В., 2002; Немкова С.А., 2015; Скрипченко Н.В., 2017].

Таким образом, несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных различным аспектам ГМ у детей, до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными.

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 ОРИ, 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.

Научно обоснована необходимость осуществления диспансерного наблюдения у всех детей, перенесших гнойный менингит в возрасте до трех 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 исследования

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 гнойных менингитов 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, отсутствием 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 выборки 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 Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», ДГКБ №9, г.Москвы, ГБУЗ «Самарская областная больница им. В.Д.Середавина», ГБУЗ № 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 педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором выполнены постановки цели и задач исследования, определены объем и методы исследований, проведен обзор современной отечественной 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.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года №266.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, 8 выводов, 7 практических рекомендаций, списка литературы, включающего 402 источника (111 отечественных и 291 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 71 таблицей, 64 рисунками, 11 выписками из историй болезни, 3 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

Этиологическая структура, особенности анамнеза, характера клинического течения, относительная летальность при ГМ изучена на основании анализа 1789 историй болезней детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, находившихся на лечении в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ДНКЦИБ) в период с 1990 по 2017 годы; распределение пациентов по этиологии заболевания и возрастам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов с гнойными менингитами за период 1990-2017 годов (n=1789)

Этиология ГМ	Число больных		Пол				Возраст									
			м		д		от 1мес до 1г		от 1г до 3л		от 3 до бл		от 6 до 12л		от 12 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
HibM	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, п/%	1789/100,0		1169/65,3		620/34,7		562/31,4		514/28,7		358/20,0		210/11,8		145/8,1	

Сокращения: ММ-менингококковый, ПМ -пневмококковый, HibM- гемофильный, МНЭ неуточненной этиологии, ПрМ – прочие менингиты

В анализ были включены только случаи, удовлетворяющие клинико-лабораторным критериям ГМ (сочетание общеинфекционной, общемозговой и менингеальной симптоматики, клинико-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции; ликворологические изменения - нейтрофильный плеоцитоз, протеинрагия), с уточненной (77,5%) и неуточненной этиологией заболевания (22,5%). Распределение пациентов по степени тяжести ГМ проводили с учетом оценки наличия/отсутствия 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: среднетяжелая – отсутствием ИКО и СПОН, отсутствием необходимости проведения ИВЛ; тяжелая – наличием ИКО, отсутствием СПОН, продолжительностью ИВЛ менее 72 часов; крайне тяжелая – наличием ИКО, СПОН вследствие интракраниальных и/или экстракраниальных осложнений, ИВЛ более 72 часов и/или летальный исход (Таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика пациентов с гнойными менингитами различной этиологии по степени тяжести заболевания (n=1789)

Степень тяжести	ММ		HibM		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; неосложненное - при купировании проявлений интракраниальных и общеинфекционных осложнений в течение первых 72 часов от поступления в стационар, санации ЦСЖ в сроки, не превышающие рекомендованный для установленной этиологии ГМ курс антибактериальной терапии (и не более 14 дней при МНЭ), полное клинико-лабораторное выздоровление или легкий неврологический дефицит в исходе (диссомния, миатонический синдром, легкие координаторные нарушения, асимметрия мышечного тонуса, анизорефлексия без нарушения двигательных функций), полностью корригируемый в течение 1-2 месяцев после выписки из стационара; осложненное течение ГМ диагностировали при наличии ИКО и/или затяжной санации ЦСЖ и/или наличии психоневрологического дефицита в исходе.

Проведен анализ клинико-anamnestических особенностей 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, HibM-14, МНЭ-30, ММ-42). У 20 детей (ПМ-6, ММ-14) для объективизации оценки выраженности отека головного мозга проведена постмортальная количественная морфологическая диагностика ОГМ.

Детальный анализ частоты и характера неврологических осложнений проведен на основании изучения медицинской документации 895 пациентов с ММ, ПМ, HibM, 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 (ОРИ/ОКИ), средний возраст $2,2 \pm 1,6$ лет.

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.

Оценка значимости вызванных потенциалов в диагностике ИКО ГМ и прогнозировании неблагоприятных исходов у выживших проведена при обследовании 65 детей ($n/\%$: ММ-30/46,2, HibM-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 ДНКЦИБ.

Исследование концентрации цитокинов в сыворотке и ЦСЖ проведено 12 больным с ГМ (ММ - $n=10$; HibM - $n=2$), средний возраст составил $2,4 \pm 1,6$ лет. В качестве контроля использована сыворотка крови и ЦСЖ 14 детей с ОРВИ без менингита, поступавших 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 ОРИ 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 (ММ-24, HibM-12, ПМ-6, МНЭ-8), из них со средней степенью тяжести - 8, тяжелой - 36, крайней тяжести - 6 детей. Средний возраст составил $2,9 \pm 1,6$ лет.

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

Уровень D-димера в крови исследован у 30 детей с различной этиологией (ММ-12, HibM-10, ПМ-5, МНЭ-3) и степенью тяжестью ГМ (среднетяжелой-5, тяжелой-22, крайне-тяжелой-3). У всех детей с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ГМ отмечалось осложненное течение, обусловленное наличием интракраниальных (ОГМ –25, инсульт-1, СДВ-3) и системных (ДВС-синдром, септический шок (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 (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA ;IL-6, IL-1B, TNF- α) 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 2015-2017 гг. 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 (определение веществ низкой и средней молекулярной массы - ВНСММ) 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 - 24 ребенка со средней степенью тяжести, II - 13 детей с тяжелой степенью, III - 13 больных с крайней степенью 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 субдурального выпота (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 СШ (23,1%, n=3); в 3-х случаях заболевание закончилось летальным исходом (у 2-х детей – на фоне синдрома Уотерхаузена-Фридериксена, в одном случае – в связи с развитием дислокационного синдрома при нарастающем ОГМ).

У 41 ребенка с ГМ (ММ-14, HibM-21, ПМ-6); средний возраст $-1,34 \pm 0,11$ мес (от 3 до 2,8 лет)) проводилось сопоставление особенности течения и исходов заболевания с наличием/отсутствием в ЦСЖ S100+ клеток.

Анализ зависимости характера течения (осложненное/неосложненное) ГМ, развития ИКО (ОГМ, сенсоневральная тугоухость (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 СШ, 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 внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и 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). У 5 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* 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). 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. Разовая доза rIL2, 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 Цитофлавина (в качестве антиоксиданта - 0,6мл/кг-1р/сут №5) и сулодексида, обладающего эндотелийпротективным эффектом (5-12лет -250 ЛЕ/сут, старше 12 лет – 500 ЛЕ/сут; после курса цитофлавина), была апробирована у 30 детей, средний возраст $6,8 \pm 2,2$ года (основная группа); группу сравнения составили 20 детей, средний возраст $5,9 \pm 1,8$ лет, получавших базовую терапию.

Клиническая эффективность гопантеновой кислоты (пантогам) в составе комплексной терапии ГМ была исследована у 90 пациентов с ГМ, вошедших в основную группу; группу сравнения, сопоставимую по возрасту и тяжести заболевания, составили 50 детей. При тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести ГМ препарат включали с первых дней после перевода пациента на самостоятельное дыхание, при среднетяжелой степени – с 3-5 дня болезни по 50-70 мг/кг/сут в 2-3 приема.

Последствия ГМ оценивались при контрольных осмотрах через 1 год и - 3-6 лет (перед школой) после выписки из стационара у 142 детей, перенесших ГМ. В исследование вошли 52 ребенка, перенесшие ГМ в возрасте до 1 года (средний возраст $7,2 \pm 2,1$ мес), 90 – в возрасте 1-3

лет (средний возраст $20,4 \pm 4,4$ месяца); по этиологии ММ- 45% (n=65), HibM - 24% (n=35), ПМ- 3% (n=4), МНЭ-27% (n=38); спектр интракраниальных осложнений острого периода ГМ представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика детей, вошедших в анализ исходов гнойных менингитов, в зависимости от имевшихся интракраниальных осложнений при заболеваниях различной этиологии (n / %)

ИКО	ММ	HibM	ПМ	МНЭ	Всего
ОГМ	9/13,8	10/28,6	3/75	17/44,7	39/27,5
СДВ	5/7,7	11/31,4	-	10/26,3	26/18,3
Инсульт	-	2/5,6	1/25	-	3/2,1
Энцефалит*	-	2/5,6	2/50	1/2,6	5/3,5
СНТ	1/1,5	2/5,7	2/50	2/5,2	7/4,9
Гидроцефалия окклюзионная	-	-	1/25	-	1/0,1

*) в структуре менингоэнцефалита

Клинический мониторинг. Комплексное клинико-неврологическое обследование проводилось ежедневно всем пациентам с момента поступления в ДНКЦИБ до выписки из стационара. Преморбидное состояние оценивалось по данным опроса родителей/опекунов, данным карт стационарного больного (ф.003/у), анализа амбулаторных карт ребенка - ф112/у. Для оценки исходов ГМ использовали рабочую шкалу (педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов - ПШИГМ), объединив и адаптировав шкалы Renkin'a, Fisher'a, и Glasgo (исходов ЧМТ). В шкале учитывали наличие/отсутствие психоневрологического дефицита в сопоставлении с возрастной нормой и возможность социализации пациента в семье и коллективе (для детей старше 3-х лет); 0 баллов соответствовали полному здоровью, 5 - летальному исходу (Таблица 4).

Таблица 4 - 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 корригируемая полностью комплексными методами реабилитации, эпилепсия, плохо контролируемая АЭП, необходимость постоянной помощи посторонних. Социализация в условиях специализированных групп/учреждений.
4	Грубый психоневрологический дефицит. Необходимость постоянного ухода, специализированной (психоневрологического профиля) медицинской помощи. Невозможность социализации.
5	Смерть

Лабораторное обследование. Стандартное исследование крови и ЦСЖ включало: клинический анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмму, С-реактивный белок (СРБ). С 2009 года в комплекс обследования был включен метод определения прокальцитонина (ПКТ): полуколичественный – экспресс тест BRAHMS PCT Q, и количественный - на аппарате ARKNITEC; показатели более 2 нг/мл расценивались как признак генерализованной бактериальной инфекции, более 10 нг/мл – признак септицемии, при $\leq 0,5$ 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, протеинурии, 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) [Сорокина М.Н. 2003, Tunkel et al, 2006, Kim K.S., 2010; Скрипченко Н.В. с соавт., 2014; van de Beek D. et al. 2016].

Этиологические методы исследования крови и ЦСЖ. 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 A, B, C), *H.influenzae*, *Str.pneumoniae* в крови и/или ЦСЖ при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (real-time PCR) и традиционной ПЦР.

Иммуноцитохимическое исследование ЦСЖ. Проводилось с применением мышиных моноклональных антител (Novocastra Lab, Великобритания) к CD3, CD4, CD8, CD68, CD31 и белку S100 (в разведениях соответственно: 1/100, 1/80, 1/80, 1/100, 1/80 и 1/100) с помощью полимерной иммуногистохимической системы EnVision (DAKO, Дания). Учет результатов проводили при микроскопии (x400) 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).

Иммунологические и биохимические методы. Концентрацию цитокинов в крови и ЦСЖ 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 проводилось дважды: в острый период заболевания - на 1-5 день от его начала и в периоде ранней реконвалесценции на 7-14 день болезни (д.б.)

Белки острой фазы воспаления (БОФ) определяли методом количественной иммунотурбидиметрии в сыворотке крови с использованием тест-систем фирм Sentinel (Италия) и BioSystems (Испания), в ЦСЖ - биохимического анализатора CLIMA (Испания). Для определения концентраций альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, трансферрина, гаптоглобина 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 ДНКЦИБ.

Оценка выраженности эндогенной интоксикации проводилась при исследовании спектральных характеристик веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) крови по методу М.Я. Малаховой. Помимо определения суммарного количества ВНСММ в плазме и эритроцитах крови рассчитывали коэффициент распределения (k), равный соотношению $VNSMM_{пл.}/VNSMM_{эр.}$. Больные обследовались трёхкратно – в первые сутки после поступления, на 2-3 и на 7-10-е сутки (период ранней реконвалесценции).

Исследование системы гемостаза и повреждения эндотелия кровеносных сосудов. Эффективность системы протеина С оценивали интегральным методом с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) (в лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, зав.лаб., профессор Л.П. Папаян), измеряя уровень образования тромбина после добавления в реакционную среду рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-TM). Измерения проводили в бедной тромбоцитами плазме, конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пкМоль. С помощью программного обеспечения Thrombinoscope R, 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-TM. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы протеина С.

Степень повреждения сосудистого эндотелия оценивали с помощью определения количества 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.

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 550-3000 мкг/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).

Генетические исследования. Использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом (ПЦР-ПДРФ) для выявления аллельных вариантов генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза- FI-A, FI-B, FXIII-A, PAI-1, TPA и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов -IL-6, IL-1B, TNF-A. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определялись путем прямого подсчета.

Патоморфологические исследования. Для объективизации степени выраженности ОГМ и определения значимости его в танатогенезе 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:

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

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 танатогенезе.

Функциональные и лучевые методы исследования. Всем детям, независимо от возраста, с подозрением на ГМ проводилось ультразвуковое исследование головного мозга по методике транскраниально-чрезродничковой ультрасонографии (Иова А.С., 1996) на аппаратах экспертного класса, оснащенных линейным, конвексным, секторным датчиками с частотным диапазоном 2,5-15 МГц, при поступлении в стационар и в динамике заболевания (4,5±1,2 раз); транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга (на аппаратах Toshiba Xario модель SSA-660A и Aloka SSD-3500 - 2,7±1,4 исследований).

Для неинвазивной оценки выраженности внутричерепной гипертензии на аппаратах экспертного класса с линейным датчиком частотой 10 МГц исследовали ширину зрительного нерва (ЗН) в динамике заболевания (3,2±1,1 исследований). У здоровых (n=25) ширина зрительного нерва составила 5,1±0,18 мм (3,9-6,2мм) и не зависела от возраста.

Экспертные методы нейровизуализации – МРТ, КТ головного мозга проводились при наличии показаний (выраженная стойкая неврологическая симптоматика, необъяснимая длительная лихорадка, фокальные судороги, при подозрении на вторичную природу ГМ, повторные эпизоды заболевания) на базах СПбМАПО, СПбГПМУ, Российско-финской клиники «Скандинавия». В ряде случаев, КТ головного мозга осуществлялась в ЦРБ перед переводом больных в клинику ДНКЦИБ. С открытием отделения лучевой диагностики в 2016 году, исследования проводились непосредственно в ДНКЦИБ.

С целью изучения функционального состояния ЦНС всем детям проводилось исследование акустических коротколатентных стволовых вызванных потенциалов (АСВП) по стандартной методике [Гнездицкий, 2011] на 4-х канальном электромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия). При анализе акустических стволовых вызванных потенциалов рассчитывались межпиковые интервалы I-V, I-III, III-V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга и оценивалось наличие пиков I, III и V.

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 $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований.

Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей. На основании анализа 1789 случаев ГМ у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в ДНКЦИБ в период с 1990 по 2017 годы, выявлено трехкратное снижение заболеваемости ГМ (Таблица 5). Выявлено, что 76,5% случаев от общего числа ГМ было вызвано тремя возбудителями: *N.meningitidis*, *H.influenzae* *Str.pneumoniae*. 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).

Таблица 5 - Этиологическая структура гнойных менингитов и показатели летальности у пациентов, госпитализированных в ДНКЦИБ в период 1990-2017гг.

Год	ГФМИ *		ПН		HibM		МНЭ		прочие (ПрМ)		Гнойных менингитов		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

Год	ГФМИ *		ПН		HibM		МНЭ		прочие (ПрМ)		Гнойных менингитов		Летальность
	всего	ex. let.	всего	ex. let.	всего	ex. let.	всего	ex. let.	всего	ex. let.	всего	ex. let.	%
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
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

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 (сиквенс тип C11) в структуре ГФМИ составила 19,4%, NMB - 50,0%, NMC - 16,7%, NM н/у - 13,9% (Рисунок 1). Учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции с характерными подъемами заболеваемости каждые 20-лет, существует вероятность очередного роста ГФМИ, связанного с накоплением гиперинвазивного штамма NMW C11.

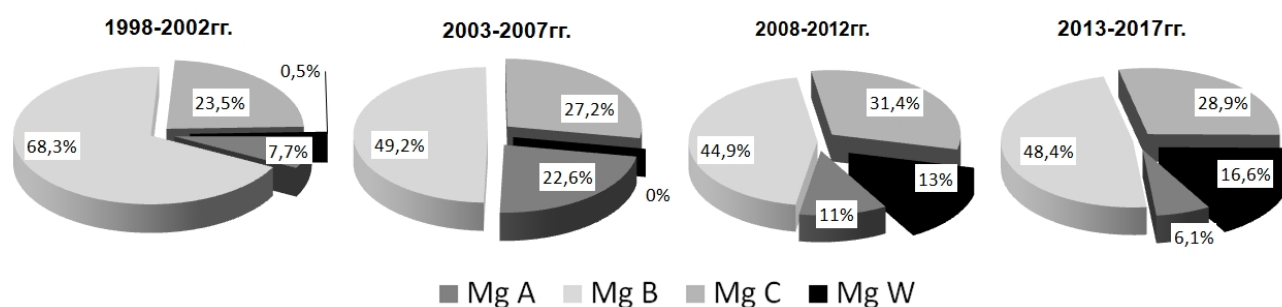


Рисунок 1. Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных от детей с генерализованными формами менингококковой инфекции в период 1998-2017гг.

Соотношение пневмококковых и гемофильных менингитов в структуре ГМ варьировало в разные годы с преобладанием то ПМ ($10,5 \pm 6,9\%$; 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/z B* - в 4-х случаях и по одному эпизоду ГМ, обусловленных *E.coli*, *Lysteria monocytogenes* и *Kl.pneumoniae*), составив 1,4% от всех ГМ. Доля заболеваний с неverified этиологией варьировала от 8,9 до 39,6%, составив $21,9 \pm 9,8\%$. 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 1990-2017 годов 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 HibM и 3-х кратного снижения МНЭ, резко возрасла доля летальных случаев, вызванных *N.meningitidis* (62,5% vs 38,5%, $p < 0,05$) и *S.pnumoniae* (25% vs 12,8, $p < 0,05$).

Среди заболевших ГМ 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 HibM доминировали дети в возрасте 1-3 лет (41,3%), основная 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. Отягощения преморбидного фона, связанные с перинатальной патологией, перенесенной за 3-10 дней до ГМ ОРИ, с наличием воспалительных заболеваний в ЛОР-органах отмечались, преимущественно, при ГМ неменингококковой этиологии (32,6% детей с Hib-M, 29,1% с ПМ, 39,1% с МНЭ vs 18,6% при ММ).

Анализ клинических проявлений ГМ показал, что острейшее начало на фоне клинического здоровья отмечалось у подавляющего большинства детей с ММ и МНЭ (80,4% и 68% соответственно), тогда как при HibM и ПМ чаще имело место подострое начало на фоне переносимой ОРИ (соответственно в 52,8% и 64,4% случаев). Облигатным симптомом во всех случаях ГМ у детей вне зависимости от этиологии являлось наличие диссомнии (беспокойный сон, бессонница, 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 HibM (67,7%) по сравнению с ПМ (55,8%) и МНЭ (59,9%). Геморрагическая сыпь наблюдалась не только у подавляющего большинства детей с ММ (75,9%), но и 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 корреляции между выраженностью менингеальных симптомов, величиной плеоцитоза и тяжестью ГМ выявлено не было: у большей части детей раннего возраста, поступающих в коме с признаками дислокационного синдрома, менингеальные симптомы не выявлялись либо были выражены незначительно, в то же время, отчетливая менингеальная симптоматика определялась при незначительном плеоцитозе у пациентов с ММ, осложненным септическим шоком. Судороги в дебюте заболевания отмечались в 10,5% случаев от общего числа больных с ГМ, со 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 ИКО, 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 ОГМ.

Исследования показали, что сроки поступления детей в стационар составили: $1,8\pm0,4$ суток при ММ, $2,4\pm0,6$ при Hib-M; $3,0\pm0,8$ при ПМ, $3,0\pm0,5$ при МНЭ. В ходе проведенного анализа 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 выявлена связь ни с исходом, ни с

течением ГМ. Благодаря проведенному анализу установлено, что, помимо сроков поступления, осложненному течению ГМ способствовала первичная госпитализация в непрофильные стационары. В 20,5% случаев дети первоначально госпитализировались не по профилю заболевания, что приводило к задержке на $2,6 \pm 1,8$ суток начала адекватной терапии (до поступления в ДНКЦИБ). В 17% случаев ($n=305$) детей с ГМ тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести переводили из ЦРБ Ленинградской области на $4,6 \pm 1,8$ сутки от начала терапии.

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 ГМ отмечалось в 44% случаев. Установлено, что у детей с осложненным течением ГМ в дебюте заболевания в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов был ниже, чем при неосложненном ($14,6 \pm 1,6$ vs $18,9 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$); в ЦСЖ на 1-2 сутки от поступления в стационар выявлялась тенденция к более низким показателям плеоцитоза и уровню глюкозы, чем при неосложненном течении, однако статистически значимых отличий между группами получено не было (соответственно: цитоз - 7067 ± 2543 vs $9029 \pm 3054 \cdot 10^6/\text{л}$, $p = 0,62$; глюкоза - $1,8 \pm 0,4$ vs $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л, $p = 0,16$). Клинико-лабораторное подтверждение активации персистирующей герпесвирусной инфекции выявляли у 32% пациентов с ГМ тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести.

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 более продолжительным сохранением основных патологических клинико-лабораторных синдромов (Таблица 6).

Таблица 6 - 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	$2,0 \pm 0,5$	$7,1 \pm 1,7$	$1,8 \pm 0,8$	$5,8 \pm 1,4^*$	$2,5 \pm 1,8$	$8,1 \pm 2,6$	$2,4 \pm 1,0$	$5,4 \pm 1,5$
Менингеальный	$3,7 \pm 0,9$	$6,4 \pm 1,8$	$6,5 \pm 2,2$	$9,9 \pm 1,4$	$4,6 \pm 2,1$	$14,4 \pm 3,6^*$	$4,5 \pm 1,2$	$7,8 \pm 1,1^*$
Общеинфекционный	$3,1 \pm 0,7$	$12,0 \pm 2,5^*$	$5,5 \pm 1,1$	$8,2 \pm 0,6^*$	$3,2 \pm 1,1$	$10,0 \pm 2,5^*$	$3,5 \pm 0,8$	$6,2 \pm 1,1^*$
СРБ (повышение)	$5,1 \pm 1,3$	$14,5 \pm 2,6^*$	$3,4 \pm 1,2$	$10,2 \pm 2,6$	$3,0 \pm 1,8$	$16,7 \pm 2,3^*$	$4,0 \pm 1,5$	$12,1 \pm 3,4^*$
Лейкоциты [#]	$6,8 \pm 2,1$	$11,2 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,4$	$12,9 \pm 2,7^*$	$5,4 \pm 2,3$	$14,2 \pm 3,6^*$	$5,2 \pm 1,4$	$10,1 \pm 2,0^*$
ЦСЖ (плеоцитоз)	$7,5 \pm 2,1$	$9,4 \pm 2,1$	$7,4 \pm 1,9$	$15,5 \pm 2,8^*$	$8,2 \pm 2,4$	$17,4 \pm 4,2$	$8,2 \pm 1,6$	$16,1 \pm 3,4^*$
Длительность пребывания в ОРИТ	$3,1 \pm 0,9$	$10,5 \pm 2,2^*$	$2,2 \pm 0,9$	$8,2 \pm 2,1^*$	$2,8 \pm 1,8$	$14,8 \pm 3,2^*$	$1,5 \pm 0,8$	$8,0 \pm 2,2^*$

*) достоверные различия между группами с осложненным и неосложненным течением, при $p < 0,05$;

#) отклонение более 2σ от возрастной нормы

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 92,6% случаев (n=63) являлось развитие рефрактерного септического шока, при менингитах иной этиологии в 94,5% – ОГМ, дислокационный синдром (n=69). Наибольшая частота досуточной летальности 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 составила: 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 была изначально предопределена в связи со стремительным развитием симптоматики. В 75% случаев ГМ с летальным исходом неменингококковой этиологии имела место поздняя госпитализация на $3,2 \pm 1,1$ суток. Развитие необратимой полиорганной недостаточности при отсроченной госпитализации приводило к неэффективности проводимых в стационаре терапевтических мероприятий.

В ходе данного исследования проведен анализ частоты и характера 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 неменингококковой этиологии. ОГМ, энцефалит осложняет течение ПМ, СДВ 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 (Таблица 7).

Таблица 7- 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
	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 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
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 ИКО развивались у детей первых лет жизни (68%). Развитие вентрикулита, 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 HibM ($p < 0,005$), развитие энцефалита, эпендиматита, вентрикулита также отмечается в первые трое суток без статистически значимых различий в сроках в зависимости от этиологии. Выявлено, что наиболее раннее появление признаков СДВ было 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 диагностировались, в среднем, на 5-6 д.б., при HibM – на второй неделе болезни.

Анализ особенностей клинических проявлений ИКО показал, что при имеющейся схожести клинических проявлений различных по морфологическому субстрату осложнений (энцефалит, инсульт, вентрикулит), судороги, глубокая степень нарушения сознания (сопор, кома), гемипарезы, гиперкинезы достоверно чаще наблюдались при инсульте, чем при прочих ИКО; при СНТ достоверно чаще (83,3% vs 19,8-57,1%) наблюдалась атаксия. Отличия в лабораторных показателях между ГМ с неосложненным течением и при наличии ИКО выявлялись только при контрольном исследовании ЦСЖ на 7-12 д.б.: при энцефалите, эмпиеме и вентрикулите показатели плеоцитоза были выше в 4-6 раз, чем при ГМ без ИКО, а уровни глюкозы в ЦСЖ при вентрикулите, эмпиеме и СНТ при контрольном исследовании также были ниже, чем у пациентов без ИКО.

В ходе проведенного анализа было установлено, что одним из наиболее частых ИКО, обуславливающих тяжесть ГМ, являлся ОГМ (28,1%), развитие которого наблюдали при ПМ (67,5%) и HibM (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 измененным уровнем 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 герпесвирусных 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.

Благодаря исследованию аутопсийного материала 101 случая с летальным исходом, установлено, что признаки ОГМ имели место в 100%, однако, при количественном морфометрическом анализе ОГМ у 20 умерших было выявлено, 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 $2,5 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$.

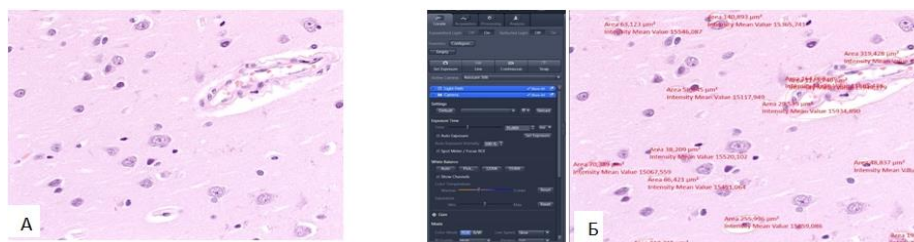


Рисунок 2. А – аутопсийный материал - срез ткани головного мозга ребенка М, 10 мес. Диагноз: ГФМИ, гипертоксическая форма, рефрактерный септический шок, синдром Уотерхауза-Фридериксена. Окраска гематоксилином и эозином, ув.х400.

Б – Морфометрический учет отека головного мозга Показатель тяжести отека головного мозга 2,1 %.

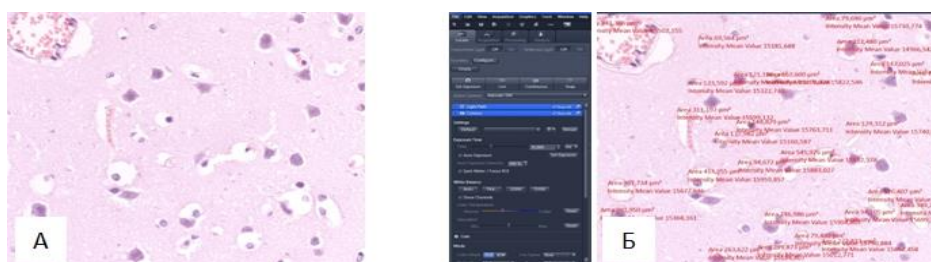


Рисунок 3. А – аутопсийный материал - срез ткани головного мозга ребенка М, 1года 3 мес. Диагноз: гнойный менингит пневмококковой этиологии. Окраска гематоксилином и эозином, ув.х400. Б – Морфометрический учет отека головного мозга. Показатель тяжести отека головного мозга 8,8 %.

Проведенное исследование доказало, что использование метода количественного морфометрического анализа ОГМ, основанного на оценке относительной площади, не занятой гистологическими структурами мозговой ткани I-V слоев больших полушарий и стволовой части головного мозга в гистологических срезах, является эффективным методом объективизации причин танатогенеза при ГМ.

Установлено, что частота развития СДВ при ГМ у детей составила 30,6%. Выявлено 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 13% - у детей 3-6 лет. Выявленная в ходе проведенного анализа связь между развитием СДВ с наличием ОГМ ($\phi = 0,302$) позволяет рассматривать ОГМ в дебюте менингита в качестве прогностического фактора риска последующего формирования СДВ. 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 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.

Выявлено, что частота развития эмпиемы у больных с ГМ составила 0,5%. Клинический диагноз менингоэнцефалита устанавливался втрое чаще (17,9%), чем верифицированный с помощью нейровизуализационных методов. 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 ГМ, 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.

Проведенные исследования показали, что на фоне возникающего поражения церебральных сосудов, у 2% детей, из которых 72,7% составили дети первых 3-х лет жизни, отмечалось развитие инсульта. В 94,4% случаев диагностировали ишемический инсульт. Результатом проведенного анализа особенностей клинических проявлений ГМ у детей явилось выявление связи ОГМ ($\varphi=0,46$), судорог на догоспитальном этапе ($\varphi=0,40$) и в стационаре ($\varphi=0,6$) с наличием церебрального инсульта. В клинической картине у детей раннего возраста преобладали общемозговые нарушения, обусловленные ОГМ, на фоне которых отмечалось развитие фокальных судорог на $2,9 \pm 0,7$ 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, отсутствием пульсации большого родничка, кровотока в проекции синуса при ТКДГ.

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 патологии ЦНС. Проведенный анализ сопряженности клинических проявлений с наличием венитрикулита выявил связь с недостаточностью черепных нервов ($\varphi=0,358$), однако значимость данной связи для диагностики венитрикулита представляется сомнительной в связи с малым числом наблюдений и наличием предшествующего органического заболевания ЦНС у большинства детей.

Развитие окклюзионной гидроцефалии выявлено в 0,6% случаев при ПМ и МНЭ, в 66,6% наблюдений после предшествующего венитрикулита. Во всех случаях отмечалось формирование окклюзии на уровне Сильвиева водопровода; при выявлении изменений на НСГ пациенты переводились в нейрохирургические отделения для проведения венитрикулоперитонеального шунтирования.

Нарушения слуха выявляли в 6,3% случаев достоверно чаще при ГМ неменингококковой этиологии (4,7% при HibM, 10,4% при ПМ, 5,5% при МНЭ vs 1,7% при ММ; HibM vs ММ, $p \geq 0,05$; МНЭ vs ММ, $p < 0,05$; ПМ vs ММ, $p < 0,005$). Развитие тяжелой 2-х сторонней СНТ III-IV степени диагностировали в 2,2% случаев. 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 $6,2 \pm 1,1$ сут; 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 переносимой накануне (за 3-10 суток) ГМ ОРИ ($\varphi=0,372$), судорогами на госпитальном этапе ($\varphi=0,551$). В ЦСЖ детей с СНТ в первые дни болезни отмечалась тенденция к более высоким показателям белка и низким глюкозы, чем в целом при ГМ, однако статистически значимых различий получено не было (соответственно: белок – $2,4 \pm 0,6$ vs $1,8 \pm 0,4$ г/л, глюкоза – $1,9 \pm 0,4$ vs $2,5 \pm 0,7$ 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, у одного ребенка (2,8%) диагностирован смешанный тип нарушения слуха – СНТ в сочетании с кондуктивной тугоухостью 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 психоневрологического дефицита. К моменту выписки из стационара легкие остаточные явления (I балл-ПШИГМ) втрое чаще отмечались при осложненном течении ГМ (68,8% vs 28,4%), грубый психоневрологический дефицит (III-IV балла по ПШИГМ) наблюдался только у детей, имевших ИКО (1% в целом, 2% - при осложненном течении ГМ). Летальность (Vбаллов по ПШИГМ) при осложненном течении ГМ была вдвое выше, чем в целом при ГМ (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; НibM-35 ПМ-4; МНЭ-38). У 54,9%, ($n=78$), к моменту выписки из стационара не выявлялся какой-либо дефицит в психоневрологическом статусе; в 34,5% случаев ($n=49$) исход по ПШИГМ оценивался в I балл (легкий двигательный дефицит, неврозоподобные состояния). У 9 пациентов (6,3%) исход по ПШИГМ оценивался в II балла: у 7-х выявлялись проявления СНТ 2-4 степени, требующие сурдологической коррекции, у 2-х детей - симптоматическая эпилепсия. Грубые неврологические нарушения (III балла по ПШИГМ) 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 психоневрологического дефицита в исходе возникает во всех случаях развития в остром периоде ГМ инсульта либо энцефалита. При обследовании детей через год после ГМ доля здоровых детей после ГМ, протекавшего без осложнений, была достоверно больше, чем в случаях с ОГМ и СДВ (соответственно 96,6% vs 51,3%, 80,8%, $p<0,05$). При осмотрах перед школой данные различия исчезали (88,2% vs 76,6%, 76,9%, $p>0,1$), не было получено статистически значимых различий в частоте выявления легкого неврологического дефицита. В ходе анализа установлено, что к 6-7 летнему возрасту, в целом, 89,1% детей были здоровы либо имели легкий неврологический дефицит, не влияющий на социализацию и способность к обучению. В ходе проведенного анализа было установлено, что частота поведенческих нарушений, связанных с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, наличием 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 0,1-1,0%) и СНТ (4,2% vs 1-3,7%). Благодаря полученным данным, свидетельствующим о большой частоте тяжелых речевых нарушений у детей, перенесших ГМ в возрасте до 3-х лет, обосновано обязательное диспансерное наблюдение всех переболевших ГМ не менее 3-х лет с включением плановых логопедических обследований.

Нейровизуализационные и функциональные методы диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей

В ходе исследования проведен анализ результатов нейросонографического исследования 493 детей с ГМ, данных экспертных методов нейровизуализации (МРТ- $n=31$; КТ- $n=53$). В качестве скринингового метода диагностики ИКО и средства мониторинга интракраниальной ситуации при ГМ использовалась НСГ, позволяющая эффективно выявлять ИКО – ОГМ, дислокацию мозга, очаговое поражение паренхимы головного мозга, инсульты, субдуральный выпот, изменения состояния ликворопроводящих путей у 75% пациентов (Рисунок 4.А-Е). В 83,4% случаев проводилось только НСГ обследование.

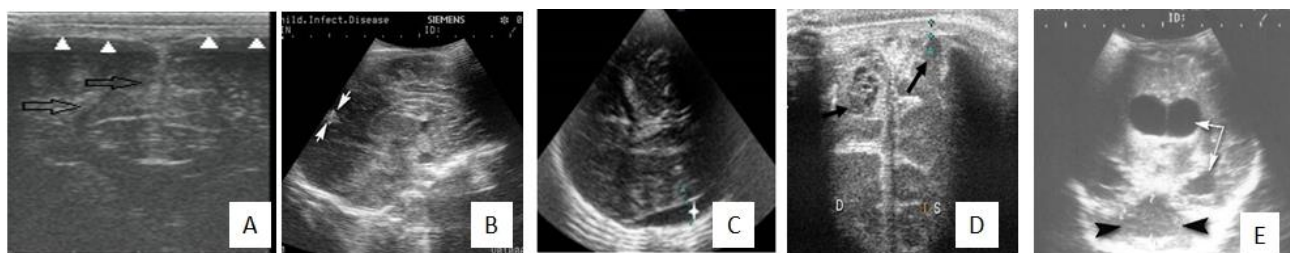


Рисунок 4. Нейросонография А) Отек головного мозга у 6-ой С.Д. 8 мес. D-s: пневмококковый менингоэнцефалит (нарушение дифференциации серого и белого вещества - черные стрелки, сужение ликворопроводящих пространств - белые стрелки). В) Инфаркт головного мозга у 6-го Б. Г. 2 мес. D-s: Гнойный менингит неуточненной этиологии (стрелки - очаг инфаркта в субкортикальных отделах головного мозга). С) Субдуральный выпот (звездочка) в левой лобно-теменно-височной области у 6-го П.С. 9 мес. D-s: гемофильный менингит. D) Энцефалит у ребенка К.С., 4 мес., D-s: Пневмококковый менингоэнцефалит (стрелки - указывают на очаги энцефалита в стадии образования порэнцефалических кист). Е) Окклюзионная гидроцефалия у больного Г.И., 7 мес., D-s: Менингоэнцефалит неуточненной этиологии.

Благодаря НСГ-мониторингу у детей с ГМ было показано, что нейросонографическая нормализация структуры субарахноидальных пространств (САП) в 22% случаев не совпадает по времени с клинико-лабораторным выздоровлением от ГМ (Рисунок 5). 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).

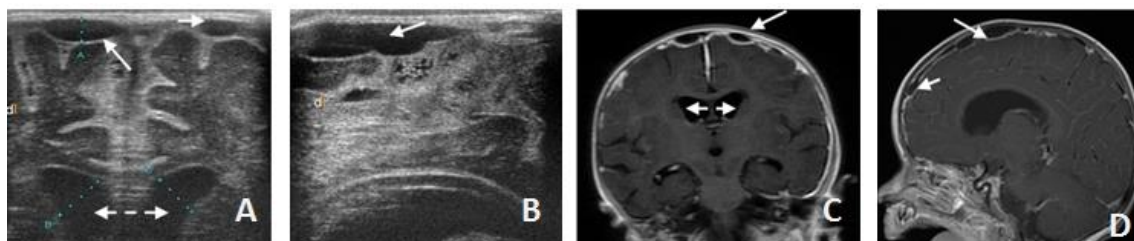


Рисунок 5. Кистозно-слипчивые изменения оболочек головного мозга у ребенка Т.С. 6 мес с диагнозом: Менингоэнцефалит гемофильной этиологии. А, В - НСГ (22-й д.б.); С, D - МРТ головного мозга (26-й д.б.).

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 КТ-показатели локальной плотности мозгового вещества, свидетельствующие о повышенной гидратации, чем в контрольной группе в области коры ($29,6 \pm 3,1$ vs $33,5 \pm 0,5$ НУ; $p=0,0001$) и желудочков мозга ($27,1 \pm 3,3$ vs $29,0 \pm 0,5$ НУ; $p=0,003$). 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). В ходе анализа данных УЗЗН 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.



Рисунок 6. УЗН зрительных нервов: А) УЗЗН ребенка Б, 11 мес, ЗН=5,2мм – норма; D-s: ОРИ; В) УЗЗН ребенка К., 1г4 мес., ЗН=6,6мм – ОГМ; D-s: гемофильный менингит; С) УЗЗН ребенка С., 6 мес., ЗН=6,2мм – ОГМ, дислокационный синдром D-s: Пневмококковый менингоэнцефалит.

Полученные в ходе УЗЗН результаты были сопоставимы с данными офтальмоскопии и показателями ликворного давления. Результаты, полученные в ходе исследования, позволили использовать метод УЗЗН для неинвазивной оценки динамики ВЧГ/ОГМ и включить в алгоритм диагностики ИКО ГМ.

В ходе исследования было установлено, что нарушение церебральной гемодинамики при ГМ носят неспецифичный характер. Анализ результатов ТКДГ у 97 больных (ГМ-67; ОРИ 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, со 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 ($36,4 \pm 8,9\%$). 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). 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.

Благодаря исследованию вызванных потенциалов (ВП) головного мозга у 65 детей с ГМ, установлены отклонения АСВП от нормальных показателей у 84% детей с клиническими признаками ОГМ. Проведенный анализ выявил высокую информативность оценки ВП для

прогнозирования исхода острого периода ГМ. Наличие всех пиков АСВП при ОГМ оценивалось 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 требовало дополнительного проведения ТКДГ 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 ($RR\ 3,279 \pm 0,377$; $95\%CI\ -1,56-6,87$; $Se\ 81\%$ $Sp\ 67\%$). Данные, полученные в ходе выполнения исследования, позволяют рекомендовать использование метода АСВП в остром периоде ГМ как для диагностики слуховых нарушений, так и для прогнозирования рисков формирования психоневрологического дефицита в исходе заболевания.

На основании результатов, полученных в ходе исследования, разработаны алгоритмы дифференцированной неинвазивной диагностики ИКО 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, ТКДГ. При выявлении УЗ признаков ГМ либо в случае ликворологического подтверждения диагноза, НСГ проводится каждые 1-3 дня в зависимости от состояния пациента и выявленных ИКО. 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 ИКО, 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 состояния 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 структур используется анализ данных регистрации АСВП. 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, оссификации структур внутреннего уха). Наличие изменений АСВП в сочетании с признаками ИКО по данным НСГ, является основанием к рассмотрению вопроса о необходимости проведения экспертных методов нейровизуализации: 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 в остром периоде и выявляемых в ходе заболевания патологических изменений. Всем детям, независимо от наличия осложнений, контрольное обследование проводится перед выпиской из стационара для конкретизации тактики диспансерного наблюдения.

Патогенетические аспекты интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей

Проведенный в ходе исследования анализ зависимости течения и исходов ГМ с выраженностью эндотелиальной дисфункции показал, что высокие показатели десквамированных эндотелиоцитов как в крови ($n=50$; ДЭЦ), так и в ЦСЖ ($n=41$; CD 31+ клетки), отражающие степень вовлеченности сосудов в патологический процесс, ассоциированы с осложненным течением заболевания. В крови более высокие показатели ДЭЦ выявляются у пациентов с заболеваниями менингококковой этиологии ($12,57 \pm 0,47$ кл/100 мкл vs $9,82 \pm 0,35$ при HibM, $6,5 \pm 0,5$ при ПМ $4,67 \pm 0,88$ кл/100мкл при МНЭ), тогда как в ЦСЖ (прижизненно) - у пациентов с менингитами, вызванными *H.influenzae b* типа (CD31+ - $1,21 \pm 0,7\%$ vs 0% при ММ и ПМ). Постмортально высокие уровни десквамированных эндотелиоцитов (CD31+) выявляются в экссудате с мягких мозговых оболочек (ММО) у всех погибших от ГМ детей, что свидетельствует о грубых деструктивных процессах в церебральных сосудах. 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.

Исследование данных скринингового коагулологического обследования 30 больных с ГМ показало, что отклонения от нормальных показателей наблюдались только при ММ, однако у всех детей с ГМ на 1-3 сутки от начала заболевания отмечалось повышение D-димера (норма – до 550 мкг/мл). 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, ММ vs ПМ, МНЭ $p < 0,05$). Проведенное исследование выявило корреляцию уровня D-димера со степенью тяжести ГМ: при заболевании тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести показатели были достоверно выше, чем при среднетяжелой 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). Результаты, полученные при исследовании D-димера, показали, что отсутствие клинических признаков ДВС-синдрома, нормальные показатели скринингового коагулологического обследования не могут исключать наличие тромбообразования у детей с ГМ, что подтверждено благодаря тесту генерации тромбина, проведенного у 6 пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 - Характеристика параметров генерации тромбина у детей в остром периоде заболевания по сравнению с нормой у здоровых взрослых лиц

Показатель ТГТ	Норма (взрослые n=100)	Гнойные менингиты (дети n=6)	p
ЕТР без rh-ТМ, нМоль*мин	1756,0 (1220,6-2159,9)	1733,3 (1717,0-2016,5)	>0,3
ЕТР с rh-ТМ, нМоль*мин	878,0 (538,8-1381,0)	1669,6* (1252,5-1924,0)	<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

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 может быть объяснено наличием эндотелиальной дисфункции на фоне генерализованной инфекции, протекающей с синдромом сепсиса.

Благодаря изучению структуры генов FI-A, FI-B, FXIII-A, PAI-1, TPA, IL-6, IL-1B, TNF- α у 20 детей с ГМ, в сопоставлении с данными 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 СПОН, 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 (Таблица 9).

Таблица 9 - 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)		
FI-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		
FI-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		
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		

Ген	Полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR	P
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

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 со СПОН имелось большее, по сравнению с группой детей без СПОН, количество носителей аллеля -455A гена FII-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) (Таблица 10).

Таблица 10 - 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 СПОН (n=11)	Группа детей без СПОН (n=9)		
FI-A	4266 A/G (Thr312Ala)	312 Thr/Thr	63,6	55,6	1,4 (0,23-8,46)	>0,3
		312 Thr/Ala	27,3	33,3	0,75 (0,11-5,1)	
		312 Ala/Ala	9,1	11,1	0,80 (0,04-14,9)	
FI-B	-455 G/A	-455 GG	45,4	77,8	0,24 (0,03-1,71)	0,2
		-455 GA	45,5	22,2	2,9(0,41-20,90)	
		-455 AA	9,1	0,0		
FXIII-A	163 G/T (Val34Leu)	163 GG	36,4	55,6	0,46(0,08-2,76)	
		163 GT	54,5	33,3	2,4(0,39-4,9)	
		163 TT	9,1	11,1	0,8(0,04-14,89)	
PAI-1	-675 4G/5G	-675	36,4	22,2	2,0(0,27-14,70)	
		4G/4G	45,4	55,6	0,66(0,11-3,92)	
		-675 4G/5G	18,2	22,2	0,78(0,09-6,99)	
		-675 5G/5G				
TPA	311 п.н. Ins/Del	Ins/Ins	27,3	11,1	3,0(0,25-35,37)	0,07 0,16
		Ins/Del	27,3	77,8	0,11 (0,01-0,84)	
		Del/Del	45,4	11,1	6,7 (0,6-73,1)	
IL-6	-174 G/C	-174 GG	9,1	22,2	0,35(0,03-4,65)	
		-174 GC	81,8	66,7	2,25(0,28-17,8)	
		-174 CC	9,1	11,1	0,8(0,04-14,89)	
TNF-α	-308 G/A	-308 GG	63,6	88,9	0,15(0,01-1,6)	0,32
		-308 GA	36,4	11,1	4,6 (0,4-51,2)	
		-308 AA	0,0	0,0		
IL-1β	-31 T/C	-31 TT	36,4	55,6	0,4(0,07-2,76)	
		-31 TC	63,6	44,4	1,5(0,25-8,82)	
		-31 CC	0,0	0,0		

В ходе проведенного анализа установлено, что сочетание двух и более «неблагоприятных» в отношении тромбофилии маркеров достоверно чаще отмечалось у пациентов со СПОН (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.

Исследование эндогенной интоксикации проведено у 50 детей с ГМ по оценке ВНСММ в крови. В ходе работы выявлено, что при ГМ, протекающих в среднетяжелой степени тяжести, отмечаются максимальные значения ВНСММ эритроцитов при минимальных показателях в плазме, тогда как при заболеваниях крайней степени тяжести статистически значимых различий ВНСММ эритроцитах по сравнению со среднетяжелой степенью тяжести 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 $VNSMM_{пл}/VNSMM_{эр}$. В ходе анализа установлено, что значение коэффициента более $0,65\pm0,05$ ассоциировано с риском осложненного течения ГМ. Опыт применения метода оценки эндогенной интоксикации с помощью определения уровня ВНСММ показал, что использование его целесообразно для прогнозирования риска осложненного течения ГМ, для оценки эффективности дезинтоксикационной терапии.

На основании анализа уровня БОФ в ЦСЖ у 18-и детей с неосложненным, 24-х с осложненным течением ГМ и 20 детей группы сравнения установлено, что у всех пациентов с ГМ как в острый период ($1,9\pm0,7$), так и в периоде ранней реконвалесценции ($9,1\pm0,5$ сут), вне зависимости от тяжести менингита и наличия осложнений, уровни БОФ в ЦСЖ были выше, чем в группе сравнения. В динамике заболевания, в периоде реконвалесценции, при общей тенденции к снижению показателей у пациентов с осложненным течением ГМ отмечались более высокие уровни $СРБ_{вч}$, $\alpha 1AT$ и $\alpha 2MG$ по сравнению со случаями неосложненного течения заболевания (соответственно: $СРБ_{вч}$ - $0,25\pm0,08$ vs $0,07\pm0,02$, $p<0,05$; $\alpha 1AT$ $4,50\pm0,33$ vs $2,07\pm0,46$, $p<0,05$; $\alpha 2MG$ $0,59\pm0,06$ vs $0,34\pm0,11$ $p<0,05$).

Исследования $S100+$ клеток в ЦСЖ 41 ребенка с ГМ в сопоставлении с особенностями клинического течения и исходами ГМ показали, 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, $0,021\pm0,009\%$ 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.

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. Анализ полученных результатов показал, что в динамике заболевания в сыворотке крови отмечено достоверное снижение концентрации ИЛ-6 ($6402,28$ vs $19,92$ пкг/мл, $p<0,005$), ИЛ-12, G-CSF ($13156,2$ vs $146,7$ пкг/мл, $p<0,005$) и увеличение концентрации ИЛ-13 и VEGF ($346,57$ vs $534,64$ пкг/мл). В ЦСЖ в периоде 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, не выявлено достоверных отличий в разные периоды заболевания.

В ходе проведенного исследования установлены клиничко-анамнестические 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 ($\phi=0,253$), в особенности при ПМ ($\phi=0,441$), 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 ($\phi=0,341$) этапах (конкретно для инсульта - $\phi=0,593$, для СНТ- $\phi=0,551$, вентикулита - $\phi=0,378$), ОРИ для СНТ - $\phi=0,372$). Установлено, что значимым показателем для прогнозирования осложненного течения ГМ в крови является повышение коэффициента ВНСММпл/ ВНСММэр более $0,65 \pm 0,05$ у.е., 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., 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.

Изучение тактики антибактериальной терапии, проводимой в стационаре ($n=259$), выявило, что при подозрении на ГМ эмпирическая терапия начиналась в течении $1,8 \pm 0,8$ часов. В качестве стартовой терапии в 30,7% применяли левомицетина 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 левомицетина на пенициллин или ЦСП 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, HibM, 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 ($107 \pm 42 \cdot 10^6/\text{л}$). Выявлено, что повторные курсы АБТ не влияли на снижение плеоцитоза. Отмена АБТ у этих пациентов в 96,7% случаев сопровождалась нормализацией ликворологических показателей в течение месяца.

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 как до поступления в стационар, так и после госпитализации. 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 при предшествующей более суток антибактериальной терапии, гормоны не назначались. Проведенный анализ не выявил положительного влияния КС на течение и исходы, частоту развития отдельных ИКО.

В ходе проведенного исследования установлено, что включение в состав патогенетической терапии рекомбинантного IL-2 (rIL2; «Ронколейкин») способствует сокращению продолжительности общемозгового ($5,1 \pm 0,2$ суток vs $6,9 \pm 0,5$), общеинфекционного ($6,5 \pm 1,6$ vs $9,3 \pm 1,4$ сут) группы), 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 с иммунокорригирующей целью включение в состав патогенетической терапии rIL2 при осложненном течении ГМ, сопровождающихся затяжной санацией ЦСЖ, в случаях неэффективности стандартных схем лечения.

Выявленные в процессе исследования 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. Последовательное назначение детям с ГМ, помимо стандартной терапии, цитофлавина и сулодексида, способствовало более быстрому (в среднем на 4 дня) купированию менингеального синдрома, санации ЦСЖ, нормализации показателей ДЭЦ, D-димера и гемограмм по сравнению с пациентами, получающими только «стандартную» терапию. Летальных исходов, грубого органического дефицита, оцениваемого по ПШИГМ в 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.

В ходе апробации в составе комплексной терапии ГМ гопантената кальция было установлено, что ранний эффект при его назначении проявлялся в уменьшении гиперкинетического синдрома, более быстром «выходе» из медикаментозной седации 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, была меньшей, чем в группе сравнения ($17,3 \pm 0,31$ vs $25,3 \pm 0,91$, $p \leq 0,05$).

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 $13,45 \pm 4$ (16-21 баллов), у детей с синдромом Уотерхауза-Фридериксена – PRISM $-22,1 \pm 10,3$; SOFA $-14,4 \pm 3,7$ баллов. Операция продленной гемодиализации (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 (PMX-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 PMX-адсорбции в многокомпонентную терапию ГМ, осложненных рефрактерным СШ, способны сохранить жизнь пациентам, в течение многих лет считавшихся медикаментозно incurable.

Таким образом, на основании изучения клинико-диагностических, патогенетических и терапевтических аспектов гнойных менингитов у детей, усовершенствована тактика ведения пациентов с интракраниальными осложнениями, что способствовало улучшению исходов заболевания.

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 неменингококковой 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%, эпидиматит - 2,2%, инсульт - 2,0%, вентрикулит - 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 - $RR\ 3,279 \pm 0,377$.

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 $655,34 \pm 235,9 - 6748,93 \pm 364,53$ 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 $12 \pm 0,5$ 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 FII-B, гетерозиготное по гену TNFA, непосредственно нейрональное поражение, диагностируемое при наличии S100+клеток, длительное сохранение высоких показателей белков острой фазы воспаления: $CRP_{вч} = 0,25 \pm 0,08$ мг/дл, $\alpha_1AT = 4,50 \pm 0,33$ мг/дл и $\alpha_2MG = 0,59 \pm 0,06$ мг/дл в цереброспинальной жидкости, эндогенная интоксикация с превышением более $0,65 \pm 0,05$ 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 - $\phi = 0,253$, в особенности для пневмококковых менингитов - $\phi = 0,441$, первичная госпитализация в непрофильные стационары - $\phi = 0,46$, ранний возраст для сенсоневральной тугоухости и субдурального выпота, соответственно: $r = -0,336$, $r = -0,452$, изменение уровня сознания для отека головного мозга - $\phi = 0,746$, судороги для отека головного мозга - $\phi = 0,341$,

инсульта - $\varphi=0,593$, сенсоневральной тугоухости- $\varphi=0,551$, вендрикулита - $\varphi=0,378$. Основными лабораторными данными для раннего прогнозирования осложненного течения гнойных менингитов являются генетическая склонность к тромбофилии, повышение коэффициента ВНСММпл/ ВНСММэр более $0,65 \pm 0,05$, в ЦСЖ - 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 gIL2 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 - нейросонографии, транскраниальной доплерографии, ультразвукового исследования зрительного нерва 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, связанных 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 проведением 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 немедикаментозных 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Вильниц А.А. Гемофильные менингиты у детей: клинко-диагностические и терапевтические аспекты/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.В. Иванова, А.С. Кветная, М.О. Волкова, Л.И. Железова, Г.Ф. Железникова, Н.Е. Монахова// **Инфекционные болезни.- 2004.- Т. 2, № 1.- С. 19-23.**
2. Вильниц А.А. Сенсоневральная тугоухость при бактериальных гнойных менингитах у детей/ А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вожик, М.В. Савина, Г.П. Иванова, Н.Ф. Пульман, Е.Ю. Горелик// **Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2009.- № 5.- С. 28-31.**
3. Вильниц А.А. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей/ Н.В. Скрипченко, Е.С. Егорова, К.О. Шевченко, А.А. Вильниц, В.В. Карасев// **Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2009.- № 5.- С. 31-34.**
4. Вильниц А.А. Генерализованные формы менингококковой инфекции у детей: тактические ошибки диагностики и лечения/ Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Г.П. Иванова, В.В. Карасев, Е.С. Егорова// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2009.- № 1.- С. 21-25.**
5. Вильниц А.А. Клинико-лучевая диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей/ Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Н.В. Моргацкий, М.В. Савина, Е.С. Егорова, Е.А. Космачева// **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.- 2009.- Т. 1, № 1.- С. 31-36.**
6. Вильниц А.А. Современные аспекты бактериально-грибковых менингитов у детей (клиника и лечение)/ М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц// **Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2009.- № 6.- С. 42-44.**
7. Вильниц А.А. Эпидемиология бактериальных гнойных менингитов у детей: опыт Санкт-Петербурга/ А.А. Вильниц, М.В. Иванова// **Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2010.- № 6.- С.52-54.**
8. Вильниц А.А. Возрастные клинко-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей и пути совершенствования терапии/ Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Л.А. Алексеева, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, В.В. Карасев, Г.П. Иванова, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман, А.С. Кветная, М.О. Волкова, К.О. Шевченко// **Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2010.- № 1. - С. 35-40.**

9. Вильниц А.А. Цитокилотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.**- 2011. - № 4.- С. 39-48.
10. Вильниц А.А. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): Медицинское пособие/ Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев, А.А. Вильниц, Г.П. Иванова, Е.Ю. Горелик, Ю.П. Васильева, Л.А. Алексеева, В.Е. Карев, Е.Ю. Скрипченко, А.И. Конев, К.В. Середняков.- СПб.: «Тактик-Студио», 2013.- 144с.
11. Вильниц А.А. Бактериальные менингиты у детей: Медицинское пособие.- СПб.: ООО «Типография-Мосполиграф», 2012.- 68с.
12. Вильниц А.А. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы/ Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Е.А. Гончарова// **Журнал инфектологии.**- 2014.- Т. 6, № 2.- С.25-31.
13. Вильниц А.А. Случай повторных бактериальных гнойных менингитов у ребенка с аномалией развития внутреннего уха/ Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.А. Вожик, А.А. Вильниц, М.В. Иванова// **Журнал инфектологии.**- 2014.- Т. 6, № 3.- С. 97-100.
14. Вильниц А.А. Диффузное неспецифическое поражение ствола головного мозга у детей с нейроинфекциями по данным акустических стволовых вызванных потенциалов/ В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.И. Конев, А.В. Климкин// **Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.**- 2014.- Т. 20, № 3.- С. 9.
15. Вильниц А.А. Ультразвуковая диагностика повышения внутричерепного давления у детей при критических состояниях/ В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.В. Климкин, Ю.П. Васильева, Б.В. Остапенко, Г.П. Иванова, А.И. Конев// **Скорая медицинская помощь.**- 2014.- Т.15, № 3.- С. 60-63.
16. Вильниц А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.В. Иванова// Детская неврология: Клинические рекомендации/ под ред. В.И. Гузевой.- Москва, 2014.- С.7-47.
17. Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов у детей: патент №2526177 Рос. Федерация/ В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко, И.А. Иващенко, А.А. Вильниц, А.Н. Восканьянц; патентообладатель Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение Науч.-исслед. ин-т детских инфекций.- №2013119730/15; заявл.26.04.2013 опубл. 20.08.2014.
18. Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: Руководство для врачей/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц.- СПб., 2015.- 840 с.
19. Вильниц А.А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при генерализованной менингококковой инфекции у детей/ Ю.В. Лобзин, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, А.А. Вильниц, А.И. Конев// Скорая медицинская помощь/ под ред. С.Ф. Багненко.- М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015.- С.851-865.
20. Вильниц А.А. Клинические и нейрофизиологические особенности полиневропатии критически х состояний у детей с инфекционными заболеваниями/ В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, А.В. Климкин, Н.В. Скрипченко, А.И. Конев, Г.П. Иванова// **Медицина экстремальных ситуаций.**- 2015.- № 2 (52).- С. 33-37.
21. Способ дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов: патент С1 №2541150 Рос.Федерация/ Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Мазаева Е.М., Бессонова Т.В., Вильниц А.А; патентообладатель Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение Науч.исслед. ин-т детских инфекций.- заявка 2013158789/15, 27.12.2013 опубл. 10.02.2015.
22. Вильниц А.А. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135/ М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Н.В. Матюнина, К.В. Середняков// **Детские инфекции.**- 2016.- Т. 15, № 4. - С. 57-60.

23. Вильниц А.А. Полиневропатия критических состояний у детей с заболеваниями инфекционной этиологии./ В.Б. Войтенков, А.В. Клишкин, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.И. Конев, Г.П. Иванова// **Анестезиология и реаниматология.**- 2016.- Т. 61, № 2.- С. 112-115.
24. Вильниц А.А. Цитокины и белки острой фазы при тяжелом течении бактериальных менингитов у детей/ Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В.// **Российский иммунологический журнал.** - 2016.- Т. 10(19), № 4.- С. 386-393.
25. Вильниц А.А. Герпесвирусы как возможная причина осложненного течения генерализованной менингококковой инфекции (клиническое наблюдение)/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.С. Драп, И.А. Иващенко// **Журнал инфектологии.**- 2016.-Т. 8, № 2.- С. 105-108.
26. Вильниц А.А. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.В. Иванова, А.С. Кветная, М.О. Волкова, С.В. Сидоренко, В.В. Гостев, Т.И. Крайнова, В.Б. Войтенков, А.В. Клишкин// **Журнал инфектологии.**- 2016.- Т. 8, № 1.- С. 19-25.
27. Вильниц А.А. Акустические стволовые вызванные потенциалы в прогнозировании восстановления нарушенных функций после перенесенного острого бактериального менингита у детей/ В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев, А.В. Клишкин, А.И. Аксенова// **Журнал инфектологии.**- 2016.- Т. 8, № 3.- С. 53-58.
28. Вильниц А.А./Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей/ Л.А. Алексеева, Г.Ф. Железникова, А.А. Жирков, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.Е. Монахова, Т.В. Бессонова// **Инфекция и иммунитет.**- 2016. - Т.6, № 1.- С. 33-44.
29. Вильниц А.А. Современные особенности гемофильных менингитов у детей/ А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, И.А., Иващенко Е.М. Мазаева// **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** - 2016.- № 5.- С. 50-54.
30. Вильниц А.А. Инновации в ведении нейроинфекций у детей/ Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, В.Б. Войтенков, В.Е. Карев, Л.А. Алексеева, Ю.П. Васильева, А.А. Вильниц, А.В. Клишкин//**Детские инфекции.**- 2016.- Т.16, №3.- С.5-9.
31. Вильниц А.А. Бактериальные гнойные менингиты у новорожденных детей/ Н.В. Скрипченко, В.И. Гузева, В.В. Васильев, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Г.И. Иванова, Л.М. Щугорева// **Федеральное руководство по детской неврологии/ Под ред. В.И. Гузевой.**- Москва, 2016. - С. 144-154.
32. Вильниц А.А. Нейроинфекции у детей в современных условиях/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Практическая медицина.**- 2017.- № 10 (111).- С. 7-15.
33. Вильниц А.А. Особенности течения бактериальных гнойных менингитов с летальным исходом: ретроспективный анализ 125 случаев заболевания у детей/ А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, В.Е. Карев, М.В. Иванова// **Инфекционные болезни.**- 2017.- Т.15, № 2.- С.19-24.
34. Вильниц А.А. Ультразвуковое исследование в диагностике и мониторинге поражения оболочек мозга при нейроинфекциях у детей (менингит, менингоэнцефалит)/ Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц// **Медицина экстремальных ситуаций.**- 2017. - Т. 59, № 1.- С. 33-42.
35. Вильниц А.А. Генерация тромбина у детей с генерализованными инфекционными заболеваниями и полиорганной недостаточностью/ Л.П. Папаян, А.А. Вильниц, О.А. Смирнова, О.Г. Алексеева, О.Г. Головина, Н.В. Скрипченко, С.С. Бессмельцев// **Вестник гематологии.**- 2017.- Т. 13, № 3.- С. 4-8.
36. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: Руководство для врачей/ Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц.- 2-е изд., перераб.- СПб., 2017. - 404 с.

37. Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации (протоколы лечения)[электронный ресурс]/Ю.В.Лобзин, Н.В.Скрипченко, А.А.Вильниц, М.В.Иванова /URL:<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/892>.
38. Вильниц А.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии/ Ю.В. Лобзин, М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, В.Е. Карев, Е.Ю. Горелик, К.В. Середняков, А.И. Конев// **Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2018.- Т. 7, № 1 (24).- С. 69-77.**
39. Вильниц А.А. Национальное руководство по неотложной педиатрии/ под редакцией Б.М.Блохина/Н.В.Скрипченко, А.А.Вильниц, М.В.Иванова, Е.Ю.Скрипченко - М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2019.- С.382-410.
40. Vilnits A. Brain CT in children in early period of acute bacterial meningitis/ N. V. Marchenko, V. Voitenkov, N. Skripchenko, A. Vilnits, A. Kalenchuck// doi.org/10.26044/ecr2019/C-0102.
41. Вильниц А.А. Церебральный инсульт у ребенка с инвазивной формой гемофильной инфекции. Клиническое наблюдение/ А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, А.А. Вожик и др. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2019.- Том 98, № 1 .- С.254-258.**
42. Вильниц. А.А. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, Е.Ю. Горелик, Вильниц А.А. и др.// **Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.- 2019.- Т. 98, №1.- С.242-245.**
43. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические аспекты за период 1990-2017 гг./ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.В. Иванова, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман// **Инфекционные болезни.- 2019.- Т.17, №1.- С.12-20.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСВП- акустические стволовые вызванные потенциалы
 БЭА-биоэлектрическая активность
 ВНСММ- вещества низкой и средней молекулярной массы плазмы
 ВП – вызванные потенциалы
 ВЧГ- внутричерепная гипертензия
 ГМ- гнойный менингит
 ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции
 ГЦ - гидроцефалия
 ДЭЦ – десквамированные эндотелиоциты
 ИКО-интракраниальные осложнения
 ММ – менингококковый менингит
 МНЭ – менингит неуточненной этиологии
 МРТ-магнитно-резонансная терапия
 НСГ-нейросонография
 ОГМ-отек головного мозга
 ОРВИ, ОРИ-острая респираторная вирусная инфекция
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОССН-острая сердечно-сосудистая недостаточность
 ПМ/ ПМЭ- пневмококковый менингит/менингоэнцефалит
 ПМР-психомоторное развитие
 ПрМ-менингиты прочие (стафилококковый, эшерихиозный, листериозный)
 ПЦР-полимеразная цепная реакция
 ПШИГМ –педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов
 РАЛ-реакция агглютинации латекса
 САП-субарахноидальное пространство
 СДВ-субдуральный выпот
 СНТ-сенсоневральная тугоухость

СПИ-скорость проведения импульса

ЛП- люмбальная пункция

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССВР-синдром системной воспалительной реакции

СШ-септический шок

ТГТ – тест генерации тромбина

ТКДГ- транскраниальная доплерография

ТМ – тромбомодулин

УЗЗН – ультразвуковое исследование зрительного нерва

у.е.-условные единицы

ДНКЦИБ - Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

ЦНС-центральная нервная система

ЦСЖ- цереброспинальная жидкость

ШКГ- шкала ком Глазго

ЭЭГ-электроэнцефалография

ЕТР – эндогенный потенциал тромбина

HibM- гемофильный менингит