

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК: 616.98:579.84-036-053.2

УСМАНОВА ГУЛНОРА РАВШАНОВНА

**Особенности клинического течения менингококковой инфекции у  
детей, в возрастном аспекте**

5A510107 – «ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ  
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:  
асс. к.м.н. Рихсиева Г. М.

Ташкент – 2015 год

## АННОТАЦИЯ

Болалар юқумли касалликлари қадидимдан инсониятга таниш ва маълум бўлиб улар бутун жахон миқёсида кенг тарқалган ва уларга қарши кураш чора тадбирлари, янги вакциналар, давонинг янги, маъқбул йўналишларини ишлаб чиқиш ва тадбиқ қилаш нафқат бутун жахон, балки мамлакатимиз олим ва шифокорлари олдидаги долзарб ва ечимини кутаётган муаммолардандир.

Менингококк инфекцияси узининг кенг тарқалганлиги, асосан болаларда купрок учраши ва айнан шу болаларда огир кечиши, касаллик кечишини башоратлашнинг умуман иложи йуклиги билан ажралиб туради.

Шу уринда касалликнинг биринчи дакикаларидаёк ташхисот ва даволаш чора тадбирларининг юкори даражада йулга куйилишини талаб этиши унинг даво хамда даво натижаларини муносиу уринда утишини тиминлайди.

Юртимизда килинаётган барча тибббийет масалаларида олга кадам куяётганимизда, бу инфекция долзарблигияа колмоқда. Хар бир касалнинг 3/1 огир кечиши,улим холатларининг кузатилиши уз ечимини топмаган.

Педиатрларни вахимага солдаётган яна бир ножуя малумот бу 80% касаллик болалар ёшига тугри келмоқдалигидир.

## АННОТАЦИЯ

С древних времен детские инфекционные болезни считались очень важной проблемой. Борьба с этими болезнями а также применение разных препаратов, вакцины, новые способы лечения являются важной проблемой для всемирных и для ученых нашей страны.

Одной из опасной по своим масштабам среди детей, неожиданной по возникновению и непредсказуемой по течению, является менингококковая инфекция (МИ), которая отличается от других инвазивных инфекций тем, что предъявляет особые требования к организации медицинского обслуживания по диагностике и лечению уже с первых часов от начала заболевания, что определяет исход инфекционного процесса. Несмотря на спорадический характер заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) в Узбекистане в последние годы, проблема остается актуальной, поскольку в 1/3 случаев развиваются тяжелые формы МИ, нередко приводящие к летальным исходам. Для педиатров реальная угроза МИ сохранялась всегда, даже тогда, когда отмечается спорадическая заболеваемость, поскольку до 80% заболевших - это дети.

## ABSTRACT

Since ancient times, children infectious diseases were considered very important issue. Control of these diseases and the use of different drugs, vaccines, new treatments are an important problem for the world and for the scientists of our country. At the moment, vaccination is the most effective and convenient application for the control of infectious diseases. The twentieth century was invented 32 vaccines, including 10 complete and 22 for simple infectious diseases.

One of these complexes is considered MMR vaccine. Measles, mumps and rubella. To prevent infectious diseases must be keep "Table vaccine" do monitoring. These activities are essential to combat communicable diseases.

Mumps is considered one of the most common children illness meet. After the application of vaccines in the dynamics we see this rare disease than ever before. But scientists warn that vaccinations it be worked out cell-bound immune substances after 3-8 years decrease and loses svoje property. It is able to talk about what aspects of the disease varies age. This condition our studies came to fruition because age has changed aspects of the disease, the disease is common or 5-8 years as before and 8-18 years. We master his project to pay more attention to the modern aspects of the clinical course of the disease, complications and treatment of the disease accompanying usually somatic diseases. Currently the disease is it is considered one of the major problems in the world.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	9
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
1.1 Этиопатогенез менингококковой инфекции у детей.....	16
1.2 Клиника, диагностика, лечение и профилактика менингококковой инфекции у детей.....	47
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Характеристика обследованных детей.....	36
2.2. Методы исследования .....	37
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	46
3.1. Сравнительное изучение клинических проявлений менингококковой инфекции у детей от одного года до трех лет и от трех до десяти лет в ...	46
3.2.Изучение отдельных показателей иммунитета у детей с менингококковой инфекцией .....	52
3.3. Оценка влияния на течение менингококковой инфекции у детей вредных привычек матери .....	58
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	64
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	71
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	72
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ</b> .....	73
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	74

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГТФМИ	— гипертоксическая форма менингококковой инфекции
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИТШ	— инфекционно-токсический шок
ИРИ	— иммунорегуляторный индекс
ЛГД	— лимфатико-гипопластический диатез
ЛП	— люмбальная пункция
МИ	— менингококковая инфекция
ОАК	— общий анализ крови
ОАМ	— общий анализ мочи
ОГМ	— отек головного мозга
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ЦНС	— центральная нервная система
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
CD3 <sup>+</sup>	— общее количество лимфоцитов
CD4 <sup>+</sup>	— лимфоциты хелперы
CD8 <sup>+</sup>	— лимфоциты супрессоры
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Одной из опасной по своим масштабам среди детей, неожиданной по возникновению и непредсказуемой по течению, является менингококковая инфекция (МИ), которая отличается от других инвазивных инфекций тем, что предъявляет особые требования к организации медицинского обслуживания по диагностике и лечению уже с первых часов от начала заболевания, что определяет исход инфекционного процесса. Несмотря на спорадический характер заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) в Узбекистане в последние годы, проблема остается актуальной, поскольку в 1/3 случаев развиваются тяжелые формы МИ, нередко приводящие к летальным исходам [1,44,89,159,161]. Для педиатров реальная угроза МИ сохранялась всегда, даже тогда, когда отмечается спорадическая заболеваемость, поскольку до 80% заболевших - это дети. Следует отметить, что спад заболеваемости МИ привел к снижению настороженности врачей в отношении МИ. Это приводит к поздней диагностике заболевания, развитию декомпенсированного шока и неэффективности реанимационных мероприятий. Анализ развития и течения МИ у детей показал зависимость между ранней диагностикой заболевания, распознаванием жизнеугрожающих состояний, адекватной стартовой терапией на догоспитальном и госпитальном этапах и исходом заболевания. Опыт показывает, что, несмотря на наличие специфических опорно-диагностических признаков МИ, в последние годы наблюдаются клинико-эпидемиологические особенности этого заболевания у детей. Детальное изучение особенностей заболевания в свете новых представлений о механизмах развития осложнений при МИ позволило предложить схемы рациональной терапии с учетом этиопатогенетических аспектов.

По данным МЗ РУЗ заболеваемость менингококковой инфекцией в последние годы находится на спаде. В течение последних 10 лет показатели заболеваемости снизились от 1,0 до 0,1 на 100 тыс. населения. В то же время, у детей до 14 лет, они были в пределах 0,5 и 0,3. В ряде лет на сельской местности повсеместно не было регистрации МИ и напротив, среди городских жителей отмечается постоянная регистрация. Среди генерализованных форм менингококковой инфекции преобладает менингококцемия (58,1%), реже (44%) заболевание протекает в виде смешанной формы и менингитов (4,6%). Существует мнение, что наличие антител, переданных трансплацентарным путем от матери, что способствует низкой заболеваемости МИ у детей первых месяцев жизни, поэтому пик заболеваемости приходится на второе полугодие жизни, когда титр материнских антител существенно падает. Однако до настоящего времени не определены прогностические параметры формирования характера течения МИ у детей, хотя известно, что неблагоприятный преморбидный фон, церебральная дисфункция, иммунный дефицит способствуют развитию неблагоприятного течения заболевания [2,4,6,8,129,130]. По мнению ряда авторов факторами, способствующими развитию генерализованных форм МИ, являются гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит иммуноглобулинов класса М, функциональный аспленизм, респираторные вирусные инфекции [131,133]. Предполагается наличие ряда минорных форм врождённых иммунодефицитов, обеспечивающих семейные вспышки МИ [5,7,9,186,187]. По оценкам специалистов в 60-80% случаев МИ заболевание вызывается менингококками серогрупп А, В и С, которые играют приоритетную роль в развитии фульминантного течения гипертоксических форм заболевания [4,6,10,12,183,185]. При МИ описано развитие рецидивирующего течения заболевания, связанного с наследственной недостаточностью терминальных компонентов комплемента [16,18,88]. В тоже время прогнозирование течения и терапия гипертоксических форм при МИ

остаются нерешенной проблемой [21,28,29,99,100,107,111].

Общепризнано, что в патогенезе неблагоприятного течения инфекций особое значение играют иммунные механизмы, влияние медиаторов воспаления, клональной экспансии эффекторных клеток – Т- и В-лимфоцитов [5,19,98,118,127,128]. Доказана тропность менингококков к органам лимфоидной системы, выявлена инволюция тимуса у детей, умерших от МИ [19,24,25,30,163]. Причинами осложненного течения острых нейроинфекций являются не только неэффективный иммунный ответ, способный предотвратить диссеминацию и обеспечить элиминацию возбудителя, но и особенности этапного становления нейроиммунных процессов у детей разного возраста, от степени зрелости которых зависит исход заболевания [31,32,92,97,102]. Известно, что иммунопатогенетические механизмы реализуются пофазно [1,120,122,137]. Первая фаза обеспечивается врожденным иммунитетом, вторая фаза, развивается вследствие активации иммунорегуляторных механизмов и направлена на элиминацию возбудителя, но не гарантирует развитие протективного иммунитета. В течение третьего периода формируется иммунологическая память и протективный иммунитет [9,12,16,17,88,100]. Продолжительность и выраженность отдельных фаз воспаления относительно и зависят от характера повреждения и сопутствующих условий, включая фоновые состояния. Однако не ясна их роль в формировании характера течения заболевания на различных этапах инфекционного процесса у детей, иммунная система которых характеризуется возрастным становлением функциональной активности. Следует отметить, что у детей восстановление иммунологических сдвигов, развившихся вследствие перенесенных инфекционных заболеваний, существенно отстает от клинического выздоровления, причем, чем тяжелее заболевание, тем более длительнее этот процесс [4,9,13,24,33,42,49,112]. Иммунологическая дисфункция у реконвалесцентов является патогенетической основой неблагоприятного течения периода реабилитации [46,47,114,116]. Не

является исключением и МИ, в то же время, в литературе сведения о возрастных особенностях клиники и иммунологических сдвигов у реконвалесцентов МИ отсутствуют. Также не отработана система диспансерного наблюдения за реконвалесцентами, не определено место иммунокоррекции в оптимизации течения восстановительного периода.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости более глубокого изучения различных аспектов клиники МИ у детей с учетом возрастных особенностей.

**Цель работы:** Изучение особенностей клинического течения менингококковой инфекции у детей, в возрастном аспекте.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-лабораторные характеристики менингококковой инфекции у детей, в различных возрастных группах.
2. Изучить показатели иммунного статуса у детей, с МИ в возрастном аспекте.
3. Изучить антибиотикочувствительность выделенных культур МИ.

**Материалы исследования:**

**I. Объект исследования:** Для выполнения поставленных задач, нами проводилось клиническое обследование 74 больных детей разного возраста, у которых имелось бак. подтверждение поставленного диагноза, находившихся на стационарном лечении в отделении инфекционной больницы № 1 Алмазарского района г. Ташкента, в период с 2012 года по март 2015 года. В комплекс исследований включались подробное изучение жалоб, анамнеза больных, объективный осмотр. Все больные дети подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию.

**II. Материал для исследования:** носоглоточная слизь, кровь, цереброспинальная жидкость.

**III. Методы исследования:**

1. Подробное изучение жалоб, анамнеза больных, объективный осмотр.

2. Лабораторные методы исследования:

а) клинико-лабораторное обследование по общепринятым стандартам;

б) развернутое бактериологическое исследования, определить чувствительность выделенных культур.

**Научная значимость:** Установлено, что факторами, усугубляющими тяжесть течения генерализованных форм МИ у детей, являются наличие снижение иммунореактивности ребенка, тестируемое ИРИ, способствует развитию осложнений вплоть до срыва адаптации организма.

**Практическая значимость:** Преморбидные состояния (травмы, аномалии конституции), а также сопутствующие заболевание усугубляют тяжесть течения менингококковой инфекции у детей. Предикторами возможного развития осложнений являются снижение ИРИ.

**Объём и структура работы:** Магистерская диссертация изложена на 88 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследуемых больных и методов исследования, главы с изложением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 10 диаграммами и 14 таблицами. Содержит 144 литературных источников, из них 100 отечественных и 44 зарубежных исследователей.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Узбекистан на пороге достижение независимости: внимание к вопросу здоровья населения**

Начиная с первых лет деятельности Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова как руководителя республики, вопросы сохранения мира и стабильности, а также укрепления межнационального единства в нашей стране обратились в важнейшие и незыблемые направления, и эти идеи, в качестве неотделимой составной идеи независимости, нашла свое всестороннее отражение в докладах его книги «Узбекистан на пороге независимости» (Каримов А.И., 2011). [1].

На следующий день после его избрания руководителем Узбекистана, Ислам Каримов, решительно заявил: «Впредь мы не можем жить по-старому, и само время не позволит этого», что свидетельствует о том, с какой внутренней решимостью и ответственностью он приступил к реализации своей глубоко продуманной программы развития республики.

Слова первого выступления Ислама Каримова в качестве нового главы республики не просто слова, они звучат как твердое требование. Он всегда считал первоосновой деятельности руководителя именно и только интересы республики, качественное изменение существующего положения и такие же требования предъявлял к другим: «Изменим отношение к работе, к порученному участку, свое внутреннее мировоззрение и вообще свою ответственность - тогда у нас получится дружная, хорошая работа. А если нет, то либо меня выведут центробежные силы, либо придется очень многих поменять».

Говоря о социальной ориентации, следует подчеркнуть первостепенную важность улучшения охраны здоровья. При крайне

бедной материальной базе этой отрасли она у нас к тому же плохо организована и неэффективно используется.

Здесь нужен большой комплекс широкомасштабных мер, чтобы остановить надвигающуюся на генофонд нации, без преувеличения сказать, катастрофу. Проблема давно уже переросла рамки областей, выдвинулась на уровень общегосударственной задачи (Каримов А.И., 2011). [2]. Между тем тревоги у многих руководящих кадров в этой сфере не видно. По крайней мере, ни от Министерства здравоохранения, ни от правительства заслуживающих внимания кардинальных предложений пока не поступает. Необходимо выработать четкую и разнообразную систему организации медицинских учреждений на местном и республиканском уровнях, осмыслить с учетом наших условий передовой зарубежный опыт. Основным звеном такой системы должны стать крупные специализированные лечебные центры в соединении с широкой сетью сельских и городских больниц и поликлиник. Начало созданию такой системы в республике уже положено. В ближайшие годы намечено создать кардиологический центр, региональный центр микрохирургии глаза, центр охраны здоровья матери и ребенка, урологический центр и другие.

Параллельно надо наращивать темпы развития в районах, городах, крупных поселках разветвленной сети широкопрофильных больниц, поликлиник, фельдшерско-акушерских пунктов, родильных домов, восстановить в колхозах и совхозах участковые больницы.

Нам необходимо с новых позиций подойти к изысканию источников средств на здравоохранение. Надо серьезно подумать и о таких источниках, как страховые формы организации здравоохранения. Ясно одно: только за счет бюджетных средств здравоохранение дальше развиваться не может. Очень важно срочно решить вопрос о создании фонда развития здравоохранения, в который перечислять средства от

высокоприбыльных предприятий, хозяйств, кооперативов, общественных организаций.

И еще один важный вопрос. Надо восстановить должность семейного врача. Разговоры об этом идут давно. Реальных сдвигов нет. Пора уже в этом вопросе разобраться, организовать их подготовку и создать условия для их работы (Каримов А.И., 2011). [1]

## **1.2. Характеристика этиологической структуры менингококковых инфекции**

Менингококковая инфекция занимает важное место в инфекционной патологии человека, что обусловлено тяжестью течения и высокой летальностью. Заболеваемость регистрируется в течение всего календарного года. С наступлением холодов, наряду с гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), «поднимает голову» и менингококковая инфекция. Число случаев ее значительно возрастает. Летальность при менингококковом менингите, в прошлом очень высокая, значительно снизилась после появления антибиотиков. Однако, по сравнению с другими инфекциями, все еще остается высокой, кроме того, после перенесенного заболевания могут развиваться осложнения. [4,9,13,24,33,4249,112]. Это острая инфекция, вызываемая менингококком и передающаяся воздушно-капельным путем. Основной формой менингококковой инфекции является носительство менингококка (без воспалительных процессов в носоглотке). У части зараженных людей размножение бактерий в носоглотке приводит к местным воспалительным реакциям (назофарингит). Проявляется заболевание и в таких тяжелых формах, как менингит, менингококцемия, менингоэнцефалит, а также в сочетанной форме (менингококцемия + менингит, менингоэнцефалит).

Основные критерии: неожиданный подъем температуры до 38-39°C, нестерпимая головная боль, напряженность (ригидность) шейных мышц, изменение сознания и другие проявления. Возбудитель – менингококк, неустойчив во внешней среде, гибнет на солнечном свете через 2-8 часов, в ультрафиолетовых лучах, при низких температурах – мгновенно.

Наиболее опасным источником возбудителя инфекции являются больные тяжелыми формами инфекции, главным образом, в первые дни заболевания. Риск заболевания лиц общавшихся с таким больным очень высок, больного изолируют госпитализируя в стационар. Существенное эпидемиологическое значение имеют больные менингококковым назофарингитом, у которых длительность заразного периода составляет более 2-х недель. «Здоровый носитель» характеризуется меньшей заражающей способностью. Вместе с тем количество носителей в сотни раз превышает число больных. На одного больного приходится от 100 до 2000 носителей менингококка. Длительность менингококконосительства составляет от 2-3-х до 6 недель. [13,24,33].

Распространение возбудителя происходит при кашле, чихании и, даже при разговоре. Возбудители из носоглотки с инфицированными капельками слизи попадают в окружающее человека воздушное пространство, в организм восприимчивого человека (прежде всего это дети раннего возраста).

Заражение происходит только при тесном и длительном общении (расстояние - менее 50 сантиметров). Возбудитель в аэрозоле, оставленном источником инфекции, сохраняется до 30 минут. В передаче инфекции наибольшая роль отводится носителям в окружении больного, родственникам, которые ухаживают за детьми. От этого факта зависят и меры профилактики.

Заболевание может возникнуть через 1-10 дней после общения с источником возбудителя инфекции.

Чаще болеют лица, связанные с длительным пребыванием на холоде и в тесных помещениях. Восприимчивость к менингококку зависит от индивидуальных особенностей каждого человека. Дети, рожденные от иммунных матерей, получают защитные антитела, они обнаруживаются у них в течение первых шести месяцев жизни. [4,9,24]. В дальнейшем большинство детей первых двух лет жизни не имеют иммунитета к менингококкам. В последующие годы он постоянно формируется за счет естественной иммунизации в результате встречи с возбудителем (носителями менингококков). Поэтому большинство заразившихся лиц не заболевает. В тоже время чаще других заболевают лица 15-19 лет, как правило, это студенты, обучающиеся в непроветриваемых помещениях и широко контактирующие между собой. [4,9,13,24,33,4249,112].

Основные мероприятия по профилактике менингококковой инфекции:

- Родители должны помнить, что маленьких детей нужно максимально оградить от общения с большим количеством людей, избегать поездок в общественном транспорте.
- Нельзя с ними ходить в магазины, в гости, где тесно, много людей, среди них, несомненно, имеются бактерионосители;
- Избегать приглашения на семейные праздники знакомых, которые кажутся нездоровыми, с признаками ОРВИ, гриппа и т.д.
- Легкое недомогание, насморк, кашель у взрослых должны стать сигналом для надевания масок в помещениях, где находятся маленькие дети и тщательного мытья рук водой с мылом после кашля или чихания.

Необходимо соблюдение простейших меры гигиены:

- Частое проветривание помещения, проведение влажной уборки не реже 2-х раз в день.
- При кашле или чихании, использование одноразовых носовых платков и утилизация использованных.
- Тщательное и частое мытье рук водой с мылом не менее 20 секунд.
- Санирование хронических заболеваний носоглотки.

Родителям, лицам, наблюдающим за больным, необходимо всегда помнить: при малейших симптомах заболевания надо вызвать скорую помощь и быстро доставить больного в больницу.

*Только своевременно начатое лечение может спасти здоровье и жизнь больному!!!*

#### Клинические проявления

Клинические проявления менингококковой инфекции представлены разнообразием клинических форм — от локализованных (назофарингита и менингококконосительства) до генерализованных, среди которых молниеносные, крайне тяжелые чаще приводят к летальному исходу в течение нескольких часов.

Диагностировать менингококковый назофарингит на основании клинической картины, без указания на соответствующий эпиданамнез затруднительно. До 80% от всех форм МИ составляет менингококковый назофарингит. В клинической картине заболевания наиболее типичными симптомами являются заложенность носа, першение в горле, гиперемия и отечность задней стенки глотки с гипертрофией лимфоидных образований на ней, отечность боковых валиков и слизь в небольшом количестве. Гиперемия имеет синюшный оттенок[4249,112]. Распространено мнение о легком характере течения этой формы МИ. В зависимости от уровня лихорадки и выраженности интоксикации различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы болезни. При тяжелой форме

доминируют гипертермический синдром, менингизм, у детей первых лет жизни — судорожный синдром. Чаще такие пациенты расцениваются как больные ОРВИ с судорожным синдромом или серозным менингитом на момент госпитализации и только высев менингококка позволяет адекватно верифицировать диагноз и проводить этиотропную терапию [9].

Нельзя забывать о том, что нередко у детей назофарингит предшествует развитию генерализованных форм болезни, в том числе и с летальным исходом.

Носительство менингококка среди детей первых лет жизни встречается редко, частота его в коллективах достигает более 40% и зависит от конкретной эпидемической ситуации.

Среди генерализованных форм различают менингококцемию, которая может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой и молниеносной формах в виде менингококкового сепсиса; менингококковый менингит и менингококцемию + менингит.

Для менингококцемии характерно острое, внезапное начало, критериями тяжести являются степень выраженности интоксикации, характер, величина, распространенность, наличие некрозов и продолжительность элементов сыпи, из которых может высеиваться менингококк[24]. При легкой форме элементы представлены розеолами, папулами, мелкими геморрагиями, которые бесследно исчезают к 3-му дню болезни. При среднетяжелой форме элементы преимущественно крупные, геморрагические, с поверхностным некрозом в центре. Сыпь более продолжительная — до 7–10 дней. Для тяжелых и септических молниеносных форм характерны обширные кровоизлияния на коже с глубокими некрозами и их отторжением, при которых могут формироваться косметические дефекты на теле. Эти формы часто сопровождаются кровотечениями: маточными, носовыми, желудочно-

кишечными, а также кровоизлияниями на глазном дне. Отмечаются поражения сердца (эндокардит, миокардит, перикардит), суставов, легких, печени, почек, надпочечников. Современными клиническими особенностями менингококкового менингита являются сомнительность (до 40%) или отсутствие (в 15%) менингеальных симптомов. При этом следует помнить об эквивалентной симптоматике, указывающей на вероятность менингита — это «спутанность» сознания, бред, гиперестезия, упорство рвоты, не приносящей облегчения, «распирающего характера» головная боль, корешковые симптомы, провоцирующие картину острого живота; у детей раннего возраста вздутие большого родничка, срыгивания, рвота, диарейный синдром, судороги, положительный симптом Лессажа — «подвешивания».

На современном этапе выявлена зависимость ликворологических изменений (плеоцитоза и протеинрагии) от серогруппы возбудителя. При заболевании, вызванном менингококком серогруппы С, эти показатели значительно выше, чем при МИ, вызванной менингококком В.

В нашей стране наиболее распространена классификация МИ, предложенная в 1965 году В.И. Покровским, согласно которой выделяются следующие формы МИ:

- Локализованные формы:
  - менингококконосительство;
  - менингококковый катаральный назофарингит.
- Генерализованные формы:
  - менингококкемия - типичная, молниеносная, хроническая;
  - менингит; менингоэнцефалит;
  - смешанные - менингит и менингококкемия.

- Редкие формы - менингококковый эндокардит, менингококковая пневмония, менингококковый артрит, менингококковый иридоциклит, неврит зрительного нерва, гепатит, нефрит.

#### Локализованные формы

Менингококконосительство характеризуется пребыванием менингококка на слизистой носоглотки без каких-либо клинических проявлений и субъективных жалоб. Носителями менингококка чаще являются взрослые, носительство у детей первых лет жизни наблюдается очень редко. В среднем носительство длится 15-20 дней, но при хронических заболеваниях носоглотки затягивается на недели и месяцы. [33]. Частота его в коллективах колеблется до 40-43% и зависит от возраста, характера коллективов, сезона, эпидемиологической ситуации. Носительство во время эпидемий может достигать 70-100%. Обычно на 1 больного приходится 2-3 тыс. носителей. Среди пациентов отделения нейроинфекций число носителей менингококка составляет 1-4% от общего количества больных МИ.

Менингококковый катаральный назофарингит (3-5% больных МИ) начинается обычно с подъема температуры, умеренно выраженной интоксикации. Больные жалуются на боль и першение в горле, иногда - вестибулярные нарушения (головокружение, рвота, шум и боль в ушах). При осмотре определяется бледность лица, инъекция склер, гиперемия и зернистость задней стенки глотки, мягкого неба, передних дужек. У старших детей отмечается заложенность носа или скудные вязкие выделения, у младших - обильное слизистое или слизисто-гнойное отделяемое. При риноскопии определяется гиперемия и отек задних отделов слизистой носа. Носовое дыхание затруднено, речь приобретает носовой оттенок. В крови - умеренный лейкоцитоз при нормальной или слегка повышенной СОЭ. Лихорадка обычно держится 2-4 дня, иногда

отсутствует. Заболевание может закончиться полным выздоровлением через 5-7 дней, но может быть продромой генерализованной формы [112]. При дифференциальной диагностике с ОРВИ следует фиксировать внимание на отсутствии обычных для ОРВИ симптомов - кашля, чихания. При постановке диагноза следует учитывать, эпидемиологический анамнез. Наблюдения в очагах МИ показали, что менингококковый назофарингит чаще возникает у детей, находившихся в тесном контакте с больными генерализованными формами.

Менингококцемия составляет до 36-43% среди всех случаев генерализованных форм и характеризуется острым началом, подъемом температуры до высоких цифр, появлением общей интоксикации, кожных высыпаний. Температурная кривая неправильного типа; длительность лихорадки колеблется от 2-3 до 8-10 дней. Отмечается вялость, гиперестезия кожи, головная боль, рвота, снижение аппетита, иногда - тахикардия, одышка. Возможны диспептические явления, особенно у детей младшего возраста, снижение диуреза, появление "оболочечных" симптомов. При тяжелых формах наблюдается беспокойство возбуждение или заторможенность, спутанность сознания. Уже через несколько часов от начала болезни на коже появляются высыпания. Наиболее типичная геморрагическая звездчатая сыпь[4,9,13,112].. Элементы сыпи различного размера (от петехий до экхимозов), плотные с инфильтрированным основанием, возвышаются над поверхностью кожи, не исчезают при надавливании, при соскобе из них можно выделить менингококк. Окраска сыпи неодинакова, т.к. появление её происходит не одномоментно. Возможна также розеолезная, папулезная, пятнистая сыпь, на фоне которой можно обнаружить отдельные геморрагические элементы, которые после себя оставляют пигментацию. Излюбленная локализация сыпи - боковая поверхность и низ живота, плечи, наружные поверхности бедер и голеней, ягодицы, стопы.

При легких формах менингококкцемии на фоне розеолезной или папулезной сыпи наблюдается мелкая необильная геморрагическая сыпь, отдельные элементы которой имеют звездчатую форму. Высыпания обычно бесследно исчезают через 1-2 дня.

При среднетяжелых формах характер сыпи преимущественно геморрагический, элементы более крупные по величине, а некоторые с поверхностным некрозом в центре. Сыпь сохраняется более длительно, иногда до недели.

При тяжелых и сверхострых формах происходит быстрое нарастание крупной геморрагической сыпи со сливными элементами, достигающими 5-15 см в диаметре. Некрозы глубокие, захватывающие не только кожу, но и подлежащие ткани, сохраняющиеся более 7-14 дней. При распаде некротизированных элементов сыпи образуются дефекты тканей с последующим рубцеванием. Поражение отдельных участков тела (кончиков пальцев, носа) иногда ведет к их отторжению. Тяжелые формы менингококкцемии могут сопровождаться носовым, кишечным, маточным кровотечением, кровоизлияниями на глазном дне. Нередко поражается сердце (миокардиты, реже - эндо-, перикардиты).

Хроническая или рецидивирующая форма менингококкцемии наблюдается редко. Продолжается от нескольких недель до нескольких лет и характеризуется интермиттирующей или постоянной лихорадкой, с экзантемой в виде эксудативной эритемы на коже, развитием артритов, эндокардитов, гепатитов, менингитов через несколько недель или месяцев от начала заболевания. В периоды ремиссий температура тела нормальная, сыпь бледнеет и исчезает. В периферической крови — лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, в моче - умеренная протеинурия. [46,47,114,116]

В 70% случаев на 3-4 день заболевания на коже и слизистых появляются герпетические высыпания, из пузырьков иногда удается выделить менингококк, вирус герпеса. Поражения суставов встречаются в 3-6% случаев. Артриты, как правило, развиваются в конце первой недели болезни (на 5-7 сутки). Чаще страдают мелкие суставы пальцев рук - они отечны, гиперемированы, дети держат пальчики растопыренными; могут поражаться и крупные суставы (чаще голеностопные и локтевые). Исход артритов обычно благоприятный. Иридоциклит, эндофтальмит наблюдаются крайне редко (на нашем материале не были отмечены ни в одном случае).

В крови определяется лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, вплоть до миелоцитов, повышенная СОЭ, изменение коагулограммы.

Длительность лихорадки, интоксикации зависит от формы болезни и колеблется от 2-3 дней до недели и более. Исход менингококкцемии, исключая молниеносную форму, при правильном лечении благоприятный.

Менингококковый менингит (10-12% из числа генерализованных форм) начинается обычно остро, бурно, родители могут указать не только день, но и час, когда заболел ребенок. В других случаях менингит развивается вслед за назофарингитом или менингококкемией. Температура поднимается до высоких цифр; появляется сильная распирающего характера головная боль, боль в глазных яблоках, повторная рвота, не связанная с приемом пищи и не облегчающая состояние больного; резкая гиперестезия ко всем видам раздражителей - к прикосновениям, яркому свету, громким звукам. У части детей отмечается адинамия, сонливость, безучастность к окружающему; у большинства же, особенно у старших, - беспокойство, психоэмоциональное возбуждение. Возможна спутанность сознания, галлюцинации бред. [116]

Уже с первых часов болезни резко выражены все признаки поражения мозговых оболочек (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и другие), что характерно именно для менингококковых менингитов. Иногда, как проявление корешкового синдрома, возникает сильная боль в животе, которая в отдельных случаях дает повод заподозрить аппендицит.

Менингоэнцефалит относится к числу редких форм МИ (3-6%). Начинается остро с высокой лихорадки, выраженной интоксикации. Появляются сильная головная боль, рвота, нарастают общемозговые расстройства - нарушения сознания различного характера: спутанность, оглушенность, бред, галлюцинации, резкое возбуждение или угнетение, сопорозное состояние. На этом фоне уже с 1-2 дня болезни возникают очаговые симптомы: поражение отдельных черепных нервов, корковые и подкорковые параличи или парезы. [114] Часто наблюдаются общие или локальные судороги. Длительность заболевания 4-6 недель. Течение очень тяжелое; прогноз неблагоприятный - высокая летальность, частые остаточные явления в виде эпилепсии, гидроцефалии, задержки умственного развития. Заболевание нередко осложняется развитием вендрикулита (эпендиматита), что при современных методах лечения МИ является большой редкостью и связано с поздним началом терапии. Основные его проявления - нарастающие расстройства сознания, нарушение мышечного тонуса по типу децеребрационной ригидности, тонические судороги, прогрессирующая кахексия. Температура может быть нормальной или субфебрильной. В ликворе резко повышается содержание белка; по характеру экссудата эпендиматит может быть как серозным, так и гнойным. Прогноз неблагоприятный.

Смешанная форма (менингококкемия и менингит) является наиболее частой (47-55%). Клиническая картина складывается из сочетания симптомов обеих форм инфекции, выраженных в различной степени. В

одних случаях преобладают симптомы поражения мозговых оболочек и общемозговые нарушения, в других - поражение кожных покровов и явления менингококкового сепсиса.

Гипертоксические (сверхострые, молниеносные) представляют серьезную угрозу жизни детей и наблюдаются во время эпидемических вспышек на различных административных территориях с частотой от 8 до 45% из числа генерализованных форм МИ. Определенную роль в развитии ГТФМИ играет также измененная реактивность организма вследствие перенесенных незадолго до заболевания различных инфекций, травм, профилактических прививок, аллергических реакций, которые могут sensibilizировать организм и способствовать развитию гиперергических состояний. Эти формы обусловлены развитием ИТШ и отека-набухания головного мозга (ОГМ). В прошлом почти все больные гипертоксическими формами погибали. В настоящее время летальность составляет 30-46%.

Гипертоксические формы МИ преимущественно развиваются с компенсированным септическим шоком, частота которого варьирует в широких пределах в разные годы от 58 до 76 %, декомпенсированный «холодный» септический шок в 7-16 % случаев; острый отек-набухание головного мозга, как следствие менингита и энцефалита в 4-14 % случаев [4,98]. Характерно развитие шока при МИ в течении 1-3 часов и даже за 30-40 мин от появления сыпи и через 8-12 часов после пика подъема температуры. При отсутствии адекватной терапии смерть наступает через 20-48 часов от начала заболевания или 5-20 часов от момента появления сыпи. Наиболее опасно развитие гипертоксических форм МИ для детей 1 года жизни, у которых происходит катастрофически быстрое нарастание симптомов болезни, часто заканчивающиеся летальным исходом. Предрасполагающими факторами являются особенности иммуногенеза детей этого возраста (недостаточность антителообразования), склонность к гиперергическим реакциям за счет физиологической симпатикотонии,

несовершенство строения со судистой стенки, морфофункциональные особенности головного мозга (гидрофильность мозговой ткани), склонность к отеку, судорожным проявлениям [49,76,78,79]. При гипертоксических или молниеносных формах заболевание развивается бурно, появляется озноб, боль в мышцах, суставах, в животе, рвота, жидкий стул, температура до 40–41 °С и уже в первые 6–8 часов появляется геморрагическая сливная сыпь с некрозами на лице, груди. Могут быть кровоизлияния в склеру, конъюнктиву, носовые, желудочные, почечные, маточные или тотальные кровотечения [10,66,69].

Температура тела снижается до нормы, появляется резкая бледность с цианотичным оттенком, АД падает, пульс нитевидный, тахикардия более 140 ударов в мин, одышка, нарушается сознание (острая надпочечниковая недостаточность или синдром Уотерхауза-Фридериксена). При прогрессировании заболевания на коже появляются крупные синие пятна (трупные пятна’), перемещающиеся при перемене положения тела больного, судороги, развивается острая почечная недостаточность, анурия. При отсутствии заместительной терапии больные погибают(66,69).

В крови- умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом при нормальной СОЭ. Несмотря на чрезвычайно быстрое развитие септического шока при менингококковой инфекции, отмечается определенная фазность в развитии происходящих процессов. Компенсированный или «горячий» септический шок: состояние больного тяжелое, лицо розовое, но кожные покровы бледные, конечности холодные; у части больных обильное потоотделение, в других случаях кожа сухая, теплая. Озноб, центральная гипертермия от 38,5–40,5 °С. Умеренная тахикардия, тахипное, гиперпное, АД нормальное или повышенное (в результате гиперкатехоламинемии, возникающей в ответ на начинающуюся гиповолемию), центральное венозное давление (ЦВД) нормальное или сниженное. Выделение мочи удовлетворительное или несколько снижено. Возбуждение, беспокойство при сохранном сознании,

общая гиперрефлексия; у детей грудного возраста нередко судорожная готовность [37,77,88,112].

Компенсированный метаболический ацидоз за счет респираторного алкалоза, ДВС синдром 1 степени (гиперкоагуляция).

Декомпенсированный или «холодный» септический шок: состояние больного очень тяжелое, лицо и кожные покровы бледные, с сероватым оттенком; акроцианоз, симптом Гвидалла, кожа чаще холодная, влажная, температура нормальная или субнормальная. Выражены тахикардия, тахипноэ, пульс слабый, тоны сердца глухие. АД (до 70–60 мм. рт. ст.) и ЦВД снижены. Снижается сердечный выброс в результате уменьшения периферического сопротивления, периферической вазодилатации, падения постнагрузки и относительной гиповолемии. Олигурия. Ребенок заторможен, вял, сознание помрачено.

Метаболический ацидоз. Синдром ДВС 2 степени. Декомпенсированный септический шок быстро прогрессирует, состояние больного становится крайне тяжелым, сознание в большинстве случаев отсутствует. Периферическая вазоконстрикция. Кожа синюшно-серого цвета, тотальный цианоз с множественными геморрагически-некротическими элементами, венозные стазы типа «трупных пятен». Конечности холодные, влажные. Пульс нитевидный или не определяется, резкая одышка, тахикардия, АД очень низкое или нулевое, не реагирует на увеличение волемической нагрузки и коррекцию ОЦК. Гипертония мышц, нередко наблюдаются симптомы поражения паллидум (маскообразное лицо застывшее в одной позе). Гиперрефлексия, стопные патологические рефлексы, зрачки сужены, реакция на свет ослаблена, могут быть — косоглазие, менингеальные симптомы, судороги, анурия.

Метаболический ацидоз. ДВС синдром 3 степени, с преобладанием фибринолиза. Возможно развитие отека легких, токсического отека мозга, метаболического мио-и-эндокардита. Быстро развивается терминальное или агональное состояние: сознание отсутствует, мышечная атония,

сухожильная арефлексия, зрачки расширены без реакции на свет, тонические судороги. Выражено нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, прогрессирующий отек легких и мозга. Полная несворачиваемость крови с диффузными кровотечениями (носовыми, желудочными, маточными, «коровые слезы» и другие), т.е. фибринолиз [66,69,71,72].

Отработаны опорные признаки ГТФМИ:

1. острое начало, лихорадка до 40 °С, озноб;
2. нарастание бледности и цианоза, похолодание и синюшность кистей и стоп;
3. возбуждение, нарушение сознания;
4. появление одышки и дыхательных расстройств;
5. отсутствие мочеиспускания в течение 6 часов и более;
6. нарастание геморрагической сыпи, появление сливных элементов, гипостазов;
7. падение АД ниже 80 мм рт. ст., нитевидный частый пульс.

Обнаружение этих признаков у детей первых 3-х лет жизни вне зависимости от вызвавшей их причины является основанием для госпитализации пациентов в стационар, где в случае развития септического шока должна быть оказана специализированная неотложная помощь.

Отек-набухание головного мозга развивается чрезвычайно остро, характеризуется крайне тяжелым течением. На первый план выступает головная боль, рвота, а затем расстройство сознания, появляется психомоторное возбуждение или общие тонико-клонические судороги. Гипертермия. Лицо гиперемировано, затем — цианотично, зрачки сужены с вялой реакцией на свет. Пульс урежается, в дальнейшем брадикардия может сменяться тахикардией. Появляется одышка, аритмия дыхания, возможен отек легких. Смерть наступает в результате остановки дыхания; сердечная деятельность может продолжаться еще в течении 10–15 мин.

Анализ литературы [66,69,72,77,83] позволил выделить при гипертоксических формах МИ ряд прогностически неблагоприятных признаков, к которым относятся:

1. Ранний возраст детей — до 1 года.
2. Быстрое нарастание геморрагической сливной сыпи с некротическим компонентом.
3. Преимущественное расположение сыпи на лице и туловище.
4. Низкое артериальное давление, плохо поддающееся коррекции гормонами.
5. Гипотермия.
6. Отсутствие менингита.
7. Отсутствие лейкоцитоза в крови.
8. Тромбоцитопения.

Лабораторная диагностика включает бактериологический, бактериоскопический и серологический методы обследования, а также экспресс-диагностику. Бактериологическому исследованию подвергаются носоглоточная слизь, кровь, спинномозговая жидкость. Первый забор материала желательно проводить до начала антибактериальной терапии. При летальном исходе исследуется трупный материал. Мазки из носоглотки берутся натошак или через 3–4 часа после еды при помощи специального стерильного тампона, укрепленного на алюминиевой проволоке, изогнутой под углом 135°. Язык следует фиксировать шпателем, материал забирать с задней стенки глотки. Взятый мазок помещается в пробирку с транспортной средой и доставляется в лабораторию с соблюдением теплового режима. Кровь забирается из вены стерильно в количестве 2–3 мл и засеивается во флакон с 25 мл 0,1 % агара. Одновременно делается мазок и толстая капля крови для бактериоскопического исследования. Цереброспинальная жидкость берется при первой пункции и в теплом виде немедленно доставляется в

лабораторию для посева и бактериоскопии осадка. При невозможности немедленной доставки в бактериологическую лабораторию допускается хранение материала в условиях термостата при 37 °С в течение 18 часов. ГТФМИ с явлениями СШ или ОГМ подтверждаются лабораторными данными: изменение крови в виде резкого палочкоядерного сдвига при нормальном или повышенном числе лейкоцитов, токсические изменения красной крови, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, изменение коагулограммы, электролитные нарушения [3,4,12,65,92].

Диагностику генерализованных форм менингококковой инфекции проводят в соответствии с общей схемой исследования материала. Лабораторная диагностика включает бактериологический, бактериоскопический и серологический методы обследования, а также экспресс-диагностику. Бактериологическому исследованию подвергаются носоглоточная слизь, кровь, спинномозговая жидкость. Первый забор материала желательнее проводить до начала антибактериальной терапии. При летальном исходе исследуется трупный материал. Мазки из носоглотки берутся натошак или через 3–4 часа после еды при помощи специального стерильного тампона, укрепленного на алюминиевой проволоке, изогнутой под углом 135 градусов. Язык следует фиксировать шпателем, материал забирать с задней стенки глотки. Взятый мазок помещается в пробирку с транспортной средой и доставляется в лабораторию с соблюдением теплового режима. Кровь забирается из вены стерильно в количестве 2–3 мл и засеивается во флакон с 25 мл 0,1 % агара. Одновременно делается мазок и толстая капля крови для бактериоскопического исследования. Цереброспинальная жидкость берется при первой пункции и в теплом виде немедленно доставляется в лабораторию для посева и бактериоскопии осадка. При невозможности немедленной доставки в бактериологическую лабораторию допускается хранение материала в условиях термостата при 37 °С в течение 18 часов.

ГТФМИ с явлениями СШ или ОГМ подт верждаются лабораторными данными: изменение крови в виде резкого палочкоядерного сдвига при нормальном или повышенном числе лейкоцитов, токсические изменения красной крови, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, изменение коагулограммы, электролитные нарушения [8,49,87,89,97,111].

Лабораторное подтверждение ГФМИ и выявление менингококков выполняют по следующим тестам:

- обнаружение в нативном материале диплококков с характерными морфологическими признаками;
- характерный рост только на высокопитательных средах;
- типичная морфология культурального мазка по Граму;
- сахаролитическая активность в отношении глюкозы и мальтозы;
- выявление группоспецифических свойств;
- обнаружение специфических антигенов в ликворе и/или сыворотке крови в реакциях латекс-агглютинации и ВИЭФ (экспрессметоды);
- детекция специфических антител в сыворотке крови в реакции РНГА.

При бактериоскопии нативного ликвора или препарата крови «толстая капля» (окраска водно-спиртовым раствором метиленовой сини) на голубом фоне обнаруживают морфологически четкие окрашенные в темно-синий цвет кокки, диплококки, напоминающие кофейные зерна или семена бобов, прилегающие друг к другу вогнутыми сторонами, иногда выявляют капсулу. Микробные клетки могут располагаться как вне-, так и внутрилейкоцитарно. Интенсивность обсеменения ЦСЖ микробными клетками колеблется в значительных пределах и зависит от стадии развития инфекционного процесса в момент взятия материала. Если осуществлялось лечение антибиотиками, типичная морфология микробных клеток теряется [13,183,185].

При посеве на питательные среды и дальнейшей инкубацией в течение 24 ч при 37 °С в атмосфере с 5–10 % CO<sub>2</sub> и повышенной влажностью

проявляются следующие тинкториальные свойства:- на полужидкой питательной среде (0,1 %-й полужидкий сывороточный агар) менингококки вызывают интенсивное помутнение в верх ней части столбика среды;

- на «двухфазной» питательной среде при посеве крови отмечают помутнение жидкой фазы и рост полупрозрачных сероватых колоний на границе плотной и жидкой фаз;

- на чашках с «шоколадным» агаром менингококки растут в виде нежных полупрозрачных сероватых колоний с идеально ровными краями, с блестящей поверхностью, размером 1–2 мм. Имеют маслянистую консистенцию, не меняют цвета среды, не имеют запаха. С увеличением времени культивирования тинкториальные свойства меняются;

- на чашках с сывороточным агаром менингококки растут в виде полупрозрачных, нежных голубоватых колоний с ровными краями и гладкой блестящей поверхностью;

- на чашках без добавления нативных сыворотки и крови животного происхождения, так же на чашках с добавлением желчи менингококки не растут.

При определении сахаролитической активности проводят учет результатов посева чистой культуры на плотные питательные среды с углеводами. Метод дает возможность дифференцировать различные виды нейссерий и некоторые другие виды микроорганизмов [13,55,57].

Экспресс-методы. Для серологического исследования используют парные сыворотки крови (при поступлении и на 10–15 дни болезни). Ставится РНГА с эритроцитарными антигенными менингококковыми диагностикумами. Диагностическим титром считается разведение сыворотки 1/40, у детей первого года жизни — 1/20. Для экспресс-диагностики, обнаружения АГ менингококка используются:

- 1) РЛА (реакция латекс-агглютинации);
- 2) ВИЭФ (метод встречного иммуноэлектрофореза);

- 3) НМФА (непрямой метод флуоресцирующих антител);
- 4) РТГА с антительными эритроцитарными диагностикумами;
- 5) РКА (реакция коаггутинации).

Реакцию латекс-агглютинации с нативным ликвором (экспресс-метод) проводят при наличии в нем признаков гнойного воспаления и/или при бактериоскопическом обнаружении возбудителей. Использование реакции позволяет в кратчайшие сроки (15–20 мин) выявить специфические антигены менингококков самых распространенных серогрупп (А, В, С, У, W-135).

Чувствительность менингококков к антибактериальным препаратам Менингококки остаются высокочувствительными к пенициллину, который является основным лекарственным препаратом при лечении больных генерализованными формами менингококковой инфекции. Несмотря на то что в печати появляются сообщения об обнаружении менингококков со сниженной чувствительностью к пенициллину, длительные динамические наблюдения штаммами менингококков в СНГ не выявили резистентных и умеренно резистентных штаммов. Современная тактика проведения исследований по определению чувствительности менингококков к антибактериальным препаратам предусматривает применение только тех методов, которые позволяют определять минимальную подавляющую концентрацию) (МПК) антибактериального препарата [10,43,83].

Лучевые методы диагностики. Нейросонография (НСГ) в острый период менингококкового менингита позволяет оценить характер, степень структурных нарушений и их динамику.

Дифференциальную диагностику МИ проводят с корью, скарлатиной, краснухой, лейкозом, гриппом, тромбоцитопенической пурпурой, геморрагическим васкулитом [9,10,46,48,129]. Для менингококкемии характерно острое начало болезни с лихорадкой, выраженной интоксикацией, появлением звездчатой, геморрагической сыпи, располагающейся несимметрично и не имеющей определенной

закономерности в сроках появления. В то же время известно, что для кори типично наличие продромального периода, выраженного конъюнктивита и ларингита, пятнистой энантемы на слизистой твердого неба. Патогномонично для кори наличие пятен Бельского-Филатова-Коплика и крупнопятнистой сыпи. Высыпание происходит этапно и после исчезновения сыпи остается пигментация. При краснухе, в отличие от МИ, сыпь носит характер мелкопятнистой, общее состояние больных обычно страдает мало, отмечается генерализованная лимфаденопатия (особенно затылочных лимфатических узлов). В крови — лимфоцитоз, плазматические клетки. Для скарлатины характерна ангина, увеличение переднешейных лимфоузлов, мелкоточечная сыпь на фоне гиперемии кожи со сгущением в естественных складках, бледный носогубный треугольник. Установлению диагноза помогают данные эпидемиологического анамнеза. Немалую трудность может представить дифференциальная диагностика МИ с тяжелыми формами гриппа. Для обоих заболеваний характерно острое начало с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, наличием в ряде случаев геморрагической сыпи. Но при гриппе, в отличие от МИ, сыпь имеет характер точечных петехий, локализуется преимущественно в области лица, шеи и плечевого пояса. В крови — лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ; свертывающая система крови обычно не нарушена.

Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) характеризуется подострым или постепенным началом, часто заболевание имеет хроническое течение. Лихорадка нехарактерна, сыпь геморрагическая, полиморфная (от петехий до крупных экхимозов), не возвышается над поверхностью кожи и располагается на передней поверхности туловища, сгибательных поверхностях конечностей. Диагноз подтверждается снижением числа тромбоцитов, удлинением времени кровотечения, нарушением ретракции сгустка.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенляйн-Геноха) чаще развивается вскоре после перенесенной ангины, ОРВИ. Температура тела колеблется от субфебрильных до высоких цифр; сыпь появляется на 1–3 дни болезни и располагается симметрично суставов на разгибательных поверхностях конечностей. Вначале характер сыпи папулезный, эритематозный, уртикарный; через 1–2 дня — геморрагический. Изменений со стороны крови обычно не наблюдается.

При лейкозе отмечается подострое начало, превалирует анемический, интоксикационный и пролиферативный синдром (увеличение лимфоузлов, печени, селезенки).

При постановке диагноза менингококкового менингита следует учитывать, что ведущим в клинической картине является острое бурное начало с высокой лихорадкой, резко выраженными симптомами интоксикации и менингеальным синдромом. Другие бактериальные менингиты, в отличие от менингококкового, могут развиваться не столь остро; часто протекают по типу вторичных: пневмококковые — на фоне пневмонии или отита, стафилококковые — на фоне сепсиса; гемофильные — на фоне ОРВИ [46,47,114,116] При этих формах менингитов в патологический процесс чаще вовлекается вещество мозга — заболевание протекает по типу менингоэнцефалита. Окончательное установление этиологии возможно только после бактериологического исследования.

При дифференциальной диагностике с серозными менингитами следует помнить, что ведущим в клинической картине этих заболеваний является гипертензионный синдром, а интоксикация и менингеальный синдромы выражены меньше. Ликвор прозрачный, с умеренным лимфоцитарным или лимфоцитарно-нейтрофильным плеоцитозом. При серозных менингитах, вызванных вирусом эпидемического паротита, нередки и другие проявления данной инфекции — паротит, панкреатит, орхит; при энтеровирусных менингитах — герпетическая ангина, миалгии, кратковременные полиморфные экзантемы и другие.

Большое значение для диагностики имеет эпидемиологический анамнез. Следует учитывать также, что серозными менингитами обычно не болеют дети в возрасте до года, дети первых трех лет жизни болеют редко [26,28,45,72]. Ряд других инфекций, в результате действия токсинов на мозговые оболочки, также может вызвать возникновение менингеальных симптомов (менингизм). Состав ликвора при этом не меняется, в связи с чем в сомнительных случаях решающее значение имеет спинномозговая пункция. Иногда высокая лихорадка, рвота и боли в животе дают основание заподозрить острый аппендицит. Необходимо фиксировать внимание на упорные нарастающие боли в правой подвздошной области и наличии положительных симптомов раздражения брюшины при аппендиците.

Лечение больных менингококковой инфекцией на догоспитальном этапе проводится согласно национальным стандартам. Лечение больных генерализованными формами менингококковой инфекции

При подозрении на менингококкемию (подъем температуры до высоких цифр, появление общей интоксикации, геморрагической сыпи) и менингит (острое начало заболевания, гипертермия, вялость или возбуждение, судороги, повторная рвота, головная боль, менингеальные симптомы) терапию следует начать немедленно на дому с последующей госпитализацией больного в инфекционный стационар. Проводят борьбу с гипертермией, с судорогами, проводят терапию, направленную на предупреждение развития септического шока [49,86,115,118,169].

Рекомендуется Преднизолон — 2 мг/кг в/м или в/в; при выраженном менингеальном синдроме следует ввести лазикс 1–2 мг/кг в/м или сульфат магния 25 % по 1 мл на год жизни в/м. При возбуждении, судорогах - седуксен 0,5 % в/м или в/в; детям до 3 мес. — 0,3 мл, 4–6 мес. — 0,5 мл, от 7 мес. до 2 лет — 0,5–1,0 мл, старше 2 лет — до 2 мл. При быстрой (до 1 часа) госпитализации больного в стационар от введения антибиотиков рекомендуется воздержаться. При длительной транспортировке пациента

при отсутствии клиники шока или при налаженной противошоковой терапии допустимо на дому в/м введение левомецетина сукцинат натрия в разовой дозе 25 мг/кг веса (суточная доза — 80–100 мг/кг веса, но не более 2 г/сут). Следует фиксировать внимание на признаках, которые могут указывать на возможность развития ГТФМИ (острейшее начало, лихорадка до 40 °С, озноб, быстрое нарастание сыпи, нарушение сознания, нитевидный пульс), так как при этой форме нарастание симптомов септического шока может быть настолько быстрым, что в течение нескольких часов ведет к смертельному исходу. Поэтому при первичном осмотре больного, а также перед транспортировкой следует обязательно проверить и отметить в направлении уровень артериального давления, час тоту и качество пульса, дыхания, состояние кожных покровов, время последнего мочеиспускания. Нарастание бледности и цианоза, похолодание и синюшность кистей и стоп, увеличение геморрагической сыпи, особенно на лице и туловище, появление сливных элементов сыпи, падение АД ниже 80 мм рт. ст, мягкий, частый пульс, появление одышки и дыхательных расстройств; отсутствие мочеиспускания в течение 6 часов и более, возбуждение или затемнение и утрата сознания — являются признаками гипертоксической формы менингококковой инфекции. В основе ее лежит септический шок с не достаточностью надпочечников (синдром Уотерхауза–Фридериксена) или отек-набухание головного мозга с явлениями менингита или менингоэнцефалита [45,48,49,138,140]. При появлении и нарастании вышеуказанных симптомов лекарственные средства должны вводиться внутривенно, поскольку внутримышечные или под кожные инъекции при шоке из-за расстройств периферического кровообращения не эффективны. При признаках септического шока у больного рекомендуется дома начинать интенсивную терапию. Алгоритм неотложной терапии ГТФМИ в зависимости от того, компенсированный или декомпенсированный септический шок диагностирован на догоспитальном этапе, предполагающий последовательность лечебных

мероприятий, включающих борьбу с гиповентиляцией и гипоксией (интубация трахеи, ИВЛ), инфузионную терапию, где базовым раствором является кристаллоидный физиологический 0,9 % NaCl раствор, которая направлена на адекватную перфузию органов и тканей, применение гормонов и симптоматических средств [45,139]. Неотложная терапия начинается на дому и продолжается в машине скорой помощи, а затем и в стационаре — в отделении реанимации или палате интенсивной терапии. На дому, на первом этапе лечения септического шока, мероприятия должны быть направлены на нормализацию гемодинамики, улучшение микроциркуляции, процессов обмена путем уменьшения метаболического ацидоза и гипоксии. Восстановление гемодинамики, проявляющееся подъемом АД, уменьшением цианоза достигается введением кортикостероидных гормонов внутривенно в больших дозах. Высокие дозы гормонов обладают противошоковым эффектом, воздействуя на кровеносные сосуды и клеточно-молекулярные реакции. Гемодинамический эффект гидрокортизона выше, чем других гормонов и наступает обычно уже через 10–15 минут. Наиболее эффективно введение гидрокортизона с преднизолоном. Введение проводится в/в медленно струйно, при недостаточной эффективности введения гормонов следует повторять в полной или половинной дозе с интервалом 30–40 минут. Качество инфузионного раствора для коррекции волемического статуса в большей степени определяется этапом оказания неотложной помощи. При нормальном или несколько сниженном АД растворы вводятся капельно, а при резком снижении АД, нитевидном или отсутствующем пульсе — струйно до подъема АД, после чего следует перейти на капельное введение. При отсутствии реакции на гормоны и коллоидные растворы в виде повышения АД следует начать применение вазопрессоров, но при наличии инфузата для дозированного введения препарата [45,88]. Следует помнить, что наличие некорректируемой гиповолемии, сопровождающейся снижением АД и диуреза в течение более 6-ти часов,

резко увеличивает вероятность летального исхода. Тяжесть состояния определяется также наличием метаболического ацидоза, устранение которого достигается введением гидрокарбоната натрия. Препарат вводится только капельно, медленно под контролем кислотно-основного состояния (КОС) в стационаре! Для борьбы с гипоксией на дому и по пути в больницу необходима постоянная оксигенация путем дачи кислорода через маску, при дыхательных расстройствах — интубация и перевод на ИВЛ. Коллоидные растворы наряду с кристаллоидными (физиологическим раствором) правомочно применять в схеме лечения септического шока на догоспитальном этапе. В настоящее время препаратами выбора являются производные гидроксиэтилкрахмала. Обычно применяют Гелофузин 15 мл/кг массы. Учитывая, что введение антибиотиков увеличивает риск развития септического шока из-за массивной гибели микробных клеток и следующим за этим нарастанием эндотоксинемии, при быстрой госпитализации больного в стационар от введения антибиотиков на догоспитальном этапе рекомендовалось воздержаться. Также отработан алгоритм неотложной терапии септического шока в стационаре, в котором определена последовательность лечебной тактики, гормональная коррекция в зависимости от компенсации септического шока и проведение целенаправленной антибиотикотерапии после бактериологического обследования больного и налаживания противошоковой терапии. Стартовым антибиотиком при наличии менингококцемии в течение 1–2 суток является левомицетин сукцинат в суточной дозе 80–100 мг на кг массы тела на 4 введения, после его отмены назначается пенициллин в суточной дозе 300 тыс. ед. на кг массы тела на 6 введений. Альтернативой пенициллину служат цефалоспорины 3 поколения в дозе 150 мг на кг массы тела на 4 раза в течение 5 дней при менингококцемии и до 10 дней при менингите. Лечение ДВС синдрома проводится с учетом фазы процесса: в 1 фазе (гиперкоагуляция) достаточным является восполнение ОЦК кристаллоидными (физиологический раствор NaCl 0,9 %) и

коллоидными растворами (Волювен 6 %), во 2 фазе (гипокоагуляция без активации фибринолиза) — коллоидные растворы Волювен 6 % 15–20–30 мл/ кг, Гелофузин 4 % 15 мл/ кг, свежемороженая одногруппная плазма 10–15 мл/ кг, в 3 фазе (гипокоагуляция с активацией фибринолиза) — свежемороженая одногруппная плазма 15–20 мл/кг, дополнительно применяли ингибиторы протеаз, по показаниям, свежезаготовленную кровь [45,88,101].

При наличии признаков отека и дислокации головного мозга терапия должна быть направлена на поддержание адекватного перфузионного давления мозга (ПДМ), а для этого стабилизации систолического, диастолического и среднего АД больного устойчиво на показателях возрастной нормы и умеренной артериальной гипертензии, т. к. ПДМ рассчитывается как разница между средним АД и внутричерепным давлением (ВЧД):  $\text{ПДМ} = \text{САД} - \text{ВЧД}$ . Следовательно, при повышенном ВЧД среднее артериальное давление должно быть несколько выше нормальных цифр, чтобы сохранить оптимальную перфузию мозга. С этой целью, помимо своевременной и адекватной инфузионной терапии кристаллоидами и коллоидными растворами целесообразно применять инотропную поддержку (допамин, добутамин) в дозах, обеспечивающих решение важнейшей системообразующей задачи — поддержание адекватного перфузионного давления мозга. Данные препараты вводятся в отдельную вену и только при наличии инфузомата в машине скорой помощи [19,10,49].

Лечение в стационаре больных с генерализованными формами МИ должно проводиться в специализированном отделении нейроинфекций или в палате интенсивной терапии в инфекционном стационаре. Для лечения больных с септическим шоком в стационаре необходимо:

- постоянная оксигенация путем подачи увлажненного кислорода через маску или носоглоточный катетер, при неадекватной вентиляции — перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

- осуществление венозного доступа путем веносекции или катетеризации центральных сосудов;

- катетеризация мочевого пузыря на срок от 24 до 72 часов (до выведения больного из шока) для определения почасового диуреза с целью коррекции проводимой терапии.

В качестве антибактериального препарата используется бензилпенициллин из расчета 300 тыс. ед/кг в сутки в/м с интервалом в 4 часа, у детей первых трех месяцев жизни — до 500 тыс. ед/кг с интервалом 2–3 часа. Могут быть использованы также полусинтетические пенициллины в тех же дозировках. Вторым по эффективности антибиотиком является левомицетин сукцинат натрия, назначаемый из расчета 80–100 мг/кг в сутки в/м или в/в с 6-часовым перерывом. При тяжелых и затяжных формах менингитов препарат может вводиться эндолюмбально однократно или повторно в разовой дозе 10–15 мг. Введение эндолюмбально бензилпенициллина не рекомендуется ввиду возможности развития анафилактического шока, судорог и других осложнений. При ГТФМИ препаратом выбора является левомицетин сукцинат натрия из расчета 80–100 мг/кг массы тела в/в (не более 2 г/сут), который назначается до выведения больного из шока (в течение 24–48 часов) с последующим переходом на пенициллин. Курс лечения антибиотиками составляет в среднем 7–10 дней без снижения дозы. Критерий отмены антибиотиков — санация ликвора (цитоз не более 100 клеток в 1 мкл с преобладанием лимфоцитов до 75 %), стойко нормальная температура тела, хорошее самочувствие. Антибактериальную терапию начинают с цефалоспоринов 3 поколения в случаях МИ, вызванной редкими серогруппами менингококков (Y, W135 и др.), при тяжелом атипичном течении заболевания, а также у детей часто и длительно болеющих. Опыт ряда исследователей подтверждает целесообразность и эффективность сочетанного использования этиотропных препаратов и системных энзимов, таких как вобэнзим в дозе 1 табл./6 кг веса/сут на 3

раза, ввиду их высокой проницаемости через ГЭБ, противовоспалительного, противоотечного эффектов, потенцирования действия антибиотиков и повышения их концентрации в очаге воспаления, а также уменьшения действия эндогенных токсинов ввиду их ускоренной элиминации из организма).

При тяжелых гнойных менингитах или смешанной форме заболевания целесообразно одновременное применение иммунных препаратов: иммунной лейкоцитарной взвеси, предпочтительно родительской, в разовой дозе 5–10 мл/кг массы тела № 2–5 с интервалом в 12 часов, в/в капельно, антименингококковой плазмы в разовой дозе 6–10 мл/кг массы тела, внутривенных иммуноглобулинов (ежедневно в первые 3 дня).

Патогенетическая терапия включает дезинтоксикацию, дегидратацию, нормализацию обменных процессов и системы гомеостаза. При легких и среднетяжелых формах менингококкемии показана этиотропная терапия, обильное питье; при наличии менингита дополнительно назначаются диакарб или глицерол в возрастных дозировках в течение острого периода. При тяжелых формах менингококкемии, менингита и смешанной формы МИ проводят активную инфузионную терапию: выбор «стартового» раствора зависит от характера преобладающего патологического синдрома. Состав инфузионной терапии определяется показателями коллоидно-осмотического давления (КОД) (основные параметры КОД должны поддерживаться на следующем уровне: альбумин 48–52 г/л; уровень натрия 140–145 ммоль/л). Рекомендуемое соотношение вводимых коллоидов к кристаллоидам — 2:1. Базовым является физиологический 0,9 % NaCl раствор или раствор Рингера. Растворы для инфузии выбирают так, чтобы избежать гипо- или гипергликемии (уровень глюкозы в крови поддерживается в границах 3,5–7,0 ммоль/л). При гипоальбуминемии используют 10 % альбумин или свежемороженную плазму — 10 мл/кг, для улучшения микроциркуляции - Волювен 6 % -15–30 мл/кг. При ДВС синдроме используется свежемороженая плазма. В

случае развития менингита в качестве средства патогенетической инфузионной терапии высокоэффективно применение цитофлавина, комплексного препарата, содержащего 10 % янтарную кислоту, 1 % никотинамид, 0,2 % рибофлавин, 2 % рибоксин, в дозе 0,6 мл на килограмм массы тела, но не более 10 мл в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней [9,49,69].

При превалировании ОГМ объем вводимых растворов ограничивается до 75 % от физиологической потребности. «Стартовым» раствором является 20 % раствор маннитола из расчета 0,25–0,5 г/кг в течение 10–30 мин, в зависимости от тяжести состояния. При необходимости инфузию маннитола можно повторить через 12 час (под контролем осмолярности крови, не превышающей 300 мосм/кг). Эффект наступает немедленно и длится несколько часов. Через 60–90 мин после введения маннитола для предотвращения ребаунт-эффекта вводят фуросемид 1–2 мг/кг массы тела. При динамическом наблюдении, в зависимости от клинического течения, возможна коррекция объема вводимой жидкости как в сторону его увеличения (при гиперосмолярном состоянии), так и уменьшения (анурическая стадия ренальной формы острой почечной недостаточности (ОПН), острая левожелудочковая недостаточность [69,184].

Для нормализации кислотно-основного состояния в/в капельно вводится раствор гидрокарбоната натрия 4 % по показателю дефицита оснований (ВЕ): количество 4 % раствора бикарбоната натрия = масса тела в кг × ВЕ/2. Длительность инфузионной терапии при тяжелых формах МИ определяется состоянием больного, обычно составляет 2–3 суток, с последующим переходом на энтеральное введение жидкости с назначением диуретических препаратов (при смешанной форме и менингите).

При наличии судорог требуется последовательное назначение противосудорожных средств до полного купирования эпилептических припадков. С появлением первых признаков нарушения слухового

анализатора (шум в ушах, головокружение, снижение слуха) следует назначать лечение: актовегин, инстенон или трентал, дибазол, витамины группы В — нейромультивит, АТФ, препараты никотиновой кислоты, цитохрома, антиоксиданты и антихолинэстеразные средства. С первых часов пребывания больных в стационаре на основе непрерывного наблюдения и первых лабораторных данных следует своевременно диагностировать осложнения септического шока, связанные с развитием полиорганной недостаточности: ОПН, острый отек-набухание головного мозга, синдром острого легочного повреждения, острая надпочечниковая недостаточность, ДВСсиндром. В зависимости от этого следует дополнить или соответствующим образом изменить лечение ребенка с гипертоксической формой МИ(95,129).

Лечение ДВС синдрома проводится с учетом фазы процесса: в I фазе ДВС синдрома (гиперкоагуляция) проводится восполнение ОЦК кристаллоидными (0,9 % NaCl р-р) и коллоидными плазмозамещающими растворами (Волювен 6 %, Гелофузин 4 %), во II фазе (гипокоагуляция без активации фибринолиза) осуществляется нормализация ОЦК, применяется свежезамороженная плазма. В III фазе (гипокоагуляция с активацией фибринолиза) дополнительно используются естественные ингибиторы протеаз (контрикал, трасилол), свежезамороженная плазма, свежезаготовленная кровь. При желудочных и кишечных кровотечениях в желу док через зонд вводится эписилон-аминокапроновая кислота, при носовых кровотечениях — тампонада носовых ходов тампонами, смоченными этой смесью. Терапия ДВС-синдрома должна быть последовательной, недопустима поспешность, так как для восстановления гемостаза необходимо определенное время. Учитывая, что в патогенезе тяжелых форм менингококковой инфекции имеет значение развитие генерализованных васкулитов с поражением эндотелия сосудов, перспективным направлением в лечении МИ, сопровождающейся развитием системных васкулитов и сосудистых нарушений, является

применение эндотелиотропных препаратов [60,69]. К таким препаратам, широко применяющихся в практике инфекционистов, неврологов, кардиологов, относятся пентоксифиллин (трентал) и сулодексид. Препараты назначаются в период разгара заболевания. Если первый нормализует проницаемость сосудов, увеличивает резистентность капилляров, улучшает микроциркуляцию и дренажную функцию лимфатических сосудов, оказывает слабое антигеморрагическое действие, то сулодексид оказывает эндотелийпротективное (повышает отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию экзо- и эндотоксинов, ИК, лейкоцитарных протеаз, цитокинов, восстанавливает структурную и функциональную целостность эндотелия, и уменьшает число десквамированных эндотелиоцитов); антитромботическое (подавляет фактор Ха, фактор Па, усиливает синтез и секрецию простациклина, снижает уровень фибриногена в плазме крови); профибринолитическое (повышает уровень тканевого активатора плазминогена в крови, снижает содержание в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена). Стабилизация гемодинамических показателей, улучшение периферического кровообращения, адекватный почасовой диурез указывают на выведение больного из шока. При эффективной терапии дети обычно выходят из «горячего» компенсированного шока за 6–8 часов, декомпенсированного шока — за 48–72 часа. Больному с генерализованной формой менингококковой инфекции создается необходимый режим. Необходимо следить, чтобы на простынях и пеленках не образовывались складки. При наличии на кожи небольших поверхностных геморрагических элементов уход за кожей складывается из общих гигиенических мероприятий: умывание, обтирание. Места кожных складок моются теплым слабым раствором перманганата калия, тщательно просушиваются, смазываются жирными кремами, обрабатываются средствами ухода на основе растительных масел. При поражении кожи с образованием массивных

некрозов уход за кожными покровами должен быть особенно тщательным. Некрозы необходимо сохранять в сухом виде, не допуская увлажнения их, поскольку через мокнущие поверхности некрозов легко происходит их инфицирование. В связи с этим марлевые повязки и наклейки до отторжения некротических масс не используются, ограничиваются лишь общегигиеническими мероприятиями. При отторжении некрозов поверхности ран обрабатывают маслом облепихи или шиповника, ируксоловой или солкосериловой мазями, мазью Вишневского. Можно чередовать эти препараты. Для профилактики осложнений со стороны легких ребенка следует чаще поворачивать с боку на бок, проводить легкий массаж грудной клетки. Отсасывание слизи из верхних дыхательных путей при ГТФМИ следует осторожно производить электроотсосом, чтобы не травмировать слизистую оболочку и избежать развития тяжелого носового кровотечения. При появлении застойных явлений, хрипов в легких используют физиотерапевтические процедуры (УВЧ, электрод-приставка к аппарату УВЧ для индуктотерапии - ЭВТ), а при наличии клиники бронхоолита у детей 2 лет жизни — амплипульстерапия. Оксигенотерапия проводится увлажненным кислородом через носовые катетеры или маску. Одним из грозных осложнений МИ является ОПН, сопровождающаяся олигурией или анурией. В связи с этим необходимо тщательно контролировать диурез в первые дни, особенно при ГТФМИ, поскольку от диуреза зависит объем инфузионной терапии и мероприятия по ликвидации ОПН. При генерализованных формах МИ точно учитывается количество вводимой жидкости(49,69). Учет диуреза проводится с помощью взвешивания пеленок, сбора мочи в мочеприемник и др. При развитии септического шока необходима катетеризация мочевого пузыря на срок от 24 до 72 часов (до выведения из шока) с обязательными промываниями его раствором фурациллина 1:5000 и введением в полость мочевого пузыря антибиотиков (левомицетина сукцината натрия 25–30 мг в 10–20 мл изотонического раствора) 2 раза в

сутки. При задержке стула необходимо ежедневно очищать кишечник с помощью клизм, а при парезе кишечника проводить мероприятия, направленные на его ликвидацию. Питание - должно быть полноценным, калорийным, легко усвояемым, богатым витаминами.

Диспансеризация реконвалесцентов. В связи с тем, что исходы острых нейроинфекций, как непосредственные, так и отдаленные зависят от своевременной постановки диагноза и начала проведения целенаправленной терапии, а также от ведения больных после окончания острого периода болезни и выписки из стационара, обязательным является диспансерное наблюдение за реконвалесцентами у невропатолога детской поликлиники или по месту лечения основного заболевания [10,29,45]. Основной целью диспансеризации детей является максимальное использование всех средств и методов для наиболее полного устранения последствий болезни, контроль за правильностью мероприятий комплексной реабилитации, предупреждение осложнений, а при их появлении — своевременная коррекция. Сроки диспансерного наблюдения после выписки из стационара: через 1 мес, далее 1 раз в 3 мес в течение первого года, 1 раз в 6 мес в дальнейшем, при необходимости частота осмотров увеличивается. При выписке из стационара пациенту выдается справка с описанием мониторинга его состояния, проведенного лечения и лабораторного обследования, а также рекомендации по дальнейшему ведению ребенка. Школьников и дошкольников не рекомендуется направлять в детские коллективы в течение 2–3 недель после выписки из стационара. Детям, перенесшим менингит или смешанную форму МИ, вакцинация может быть проведена не ранее чем через 3 месяца при выздоровлении и только после осмотра невропатолога, а при наличии последствий в виде органических поражений головного мозга, судорог, выраженных функциональных нарушений головного мозга - не ранее чем через год после их исчезновения или стойкой компенсации. Носители

менингококки могут быть привиты непосредственно после санации, а перенесшие назофарингит — через 1 месяц.

После перенесенного менингита может развиваться гипертензионный синдром с последующим развитием гидроцефалии. Гипертензионный синдром представляет собой клинический симптомокомплекс повышения внутричерепного давления и характеризуется появлением головной боли различной интенсивности, нередко сопровождающейся рвотой. В отличие от астенических головных болей, при внутричерепной гипертензии головные боли появляются не в конце дня, при утомлении, а уже с утра, носят характер приступообразных, иногда отмечается головокружение. Постановка диагноза гипертензионный синдром правомочна в течение месяца от начала заболевания с момента развития характерной симптоматики. В случае, если симптоматика сохраняется дольше, а также имеет место сухожильная гиперрефлексия, изменения на глазном дне (от расширения вен до застойного соска), расширение желудочков мозга или венозной сети на голове, то следует ставить диагноз гидроцефалии (внутренняя, наружная или смешанная, для которой характерно расширение субарахноидального пространства и желудочковой системы, по сравнению с возрастной нормой).

В единичных случаях у реконвалесцентов менингоэнцефалитов возможны очаговые нарушения ЦНС: центральные парезы, поражение отдельных черепно-мозговых нервов, мозжечковые расстройства. При поражении слухового аппарата необходимо проведение повторных курсов комплексной терапии с включением: трентала, дибазола, алоэ, витаминов группы В, проведением гипербарической оксигенации. Возможно также возникновение через 3–6 мес после выписки из стационара эпилептиформных припадков, протекающих по типу генерализованных фокальных судорог или малых припадков различного характера. Резидуальные последствия менингитов требуют, как правило, амбулаторного лечения. Наличие церебрастенического синдрома требует

тщательного соблюдения режима труда и отдыха, увеличения пребывания на воздухе, удлинения сна [129,130]. Необходимо освобождение ребенка от дополнительных нагрузок, предоставление добавочного выходного дня в течение учебной недели или освобождение от последних уроков; ограничение просмотра телепередач, посещений театров и кино.

Обязательная регистрация и экстренное извещение в ЦГСЭН о случаях генерализованной формы менингококковой инфекции. Немедленная госпитализация в специализированные отделения или боксы. В очаге устанавливается карантин сроком на 10 дней с момента изоляции больного и проводится ежедневное клиническое наблюдение за контактными с осмотром носоглотки (в коллективах обязательно с участием отоларинголога), кожных покровов и ежедневной термометрией в течение 10 дней [4,9].

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В основу работы положено клиническое наблюдение, 74 больных детей разного возраста. В комплекс исследований включались подробное изучение жалоб, анамнеза больных, объективный осмотр.

Все больные подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию. Из 74 больных детей мальчиков составили 43 (58,1%), девочек 31 (41,9%). Распределение больных с менингококковой инфекцией по полу представлено на диаграмме 2.1.1.

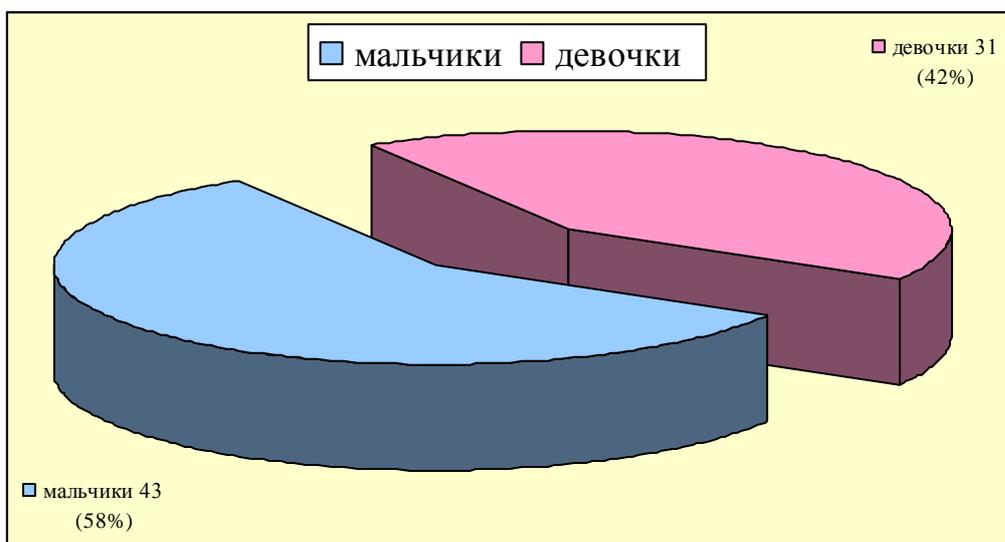
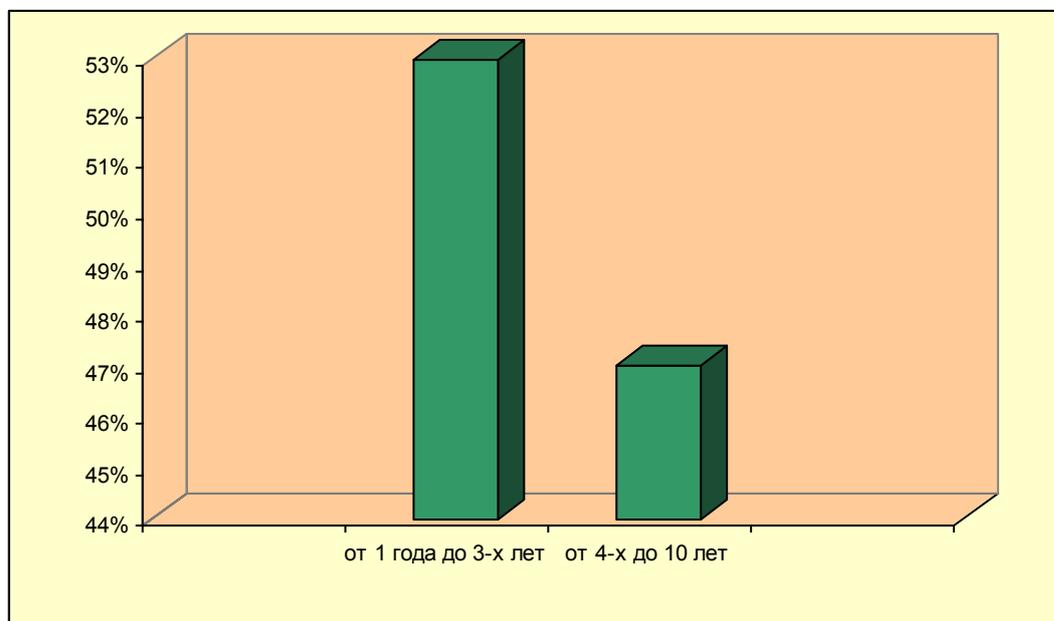


Диаграмма 2.1.1. Распределение больных с менингококковой инфекцией по полу.

Возраст больных составил от 1 года до 3-х лет и от 4-х до 10 лет включительно. Больные были разделены на 2 возрастные группы: первая группа – дети от 1 года до 3-х лет, вторая группа – от 4-х до 10 лет. В первую группу вошли 39 больных детей, это составляет 53%, а вторую

группу 35 больных детей, они составили 47% от общего количество обследованных больных детей. Распределение больных с менингококковой инфекцией по возрасту представлено на диаграмме 2.1.2.



**Диаграмма 2.1.2. Распределение больных с менингококковой инфекцией по возрасту.**

## **2.2. Методы исследования**

I. Методика обследования включала в себя подробное изучение жалоб, анамнеза больных, объективный осмотр.

Анализ анамнестических данных, состояния здоровья детей на момент заболевания проводился по историям болезни.

Мониторинг лабораторных клинических и биохимических показателей цереброспинальной жидкости, чувствительность выделенной культуры к антибиотикам осуществляли стандартными методами в клинической лаборатории этой же больницы.

II. Наличие отека головного мозга и септического шока диагностировали на основании клинических опорно-диагностических признаков.

IV. Консультация узкого специалиста - офтальмолога, кардиолога, невропатолога и др.

### 2.3. Ход исследования

Диагноз ставят на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных исследований.

Из анамнестических данных наибольшее внимание обращают на начало болезни — внезапность, возникновение среди полного здоровья или вскоре после лёгкого и кратковременного назофарингита.

Анализ жалоб заболевания и общий осмотр (симптомы зависят от формы заболевания):

- насморк, затруднение носового дыхания, боль в горле — при назофарингите;

ГТФМИ с явлениями ИТШ или ОГМ подтверждаются лабораторными данными: изменение крови в виде резкого палочкоядерного сдвига при нормальном или повышенном числе лейкоцитов, токсические изменения красной крови, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, изменение коагулограммы, электролитные нарушения. При невозможности немедленной доставки в бактериологическую лабораторию допускается хранение материала в условиях термостата при 37°C в течение 18 часов.

При подозрении на менингококковый назофарингит или бактерионосительство слизь с задней стенки глотки берут стерильным ватным тампоном, укрепленным на изогнутой под углом 120°

алюминиевой проволочке диаметром 2—3 миллиметров (язык отжимают книзу с помощью стерильного шпателя). Посев производят немедленно на сывороточный агар, содержащий 5 микрограмм/миллилитров линкомицина для подавления сопутствующей грамположительной флоры, и на аналогичную среду без антибиотика. При невозможности засеять материал непосредственно на плотные среды можно погрузить тампоны в пробирки, содержащие подогретый бульон с антибиотиками (ристомицином, линкомицином), и доставить в лабораторию через 3—5 часов при температуре не ниже 22°, после чего делать посев на сывороточный агар без антибиотика.

Для серологического исследования используют парные сыворотки крови (при поступлении и на 10-15 дни болезни). Ставится РНГА с эритроцитарными антигенными менингококковыми диагностикумами. Диагностическим титром считается разведение сыворотки 1/40, у детей первого года жизни - 1/20.

Для экспресс-диагностики, обнаружения АГ менингококка используются:

1. РЛА (реакция латекс-агглютинации)
2. ВИЭФ (метод встречного иммуноэлектрофореза)
3. НМФА (непрямой метод флуоресцирующих антител)
4. РТГА с антительными эритроцитарными диагностикумами
5. РКА (реакция коаггутинации).

У больных генерализованными формами и назофарингитами антитела появляются не позднее 5-го дня болезни; при генерализованных формах — в титрах 80—5120, при назофарингите — в титрах 20—640. После освобождения от возбудителя наступает быстрое снижение титра антител. У неинфицированных менингококком лиц могут быть обнаружены антитела к некоторым серогруппам в титрах 20—80, что

объясняется широкой циркуляцией менингококка среди населения в виде бессимптомного носительства.

#### **2.4. Иммунологические исследования**

Методы оценки функциональной активности естественных киллеров мембранотоксический тест *in vitro*. Мембранотоксическую активность естественных киллеров (ЕК) по отношению к опухолевым клеткам (К-562) исследования с использованием радиоэнзиматического метода, предложенного В.В.Фуксом (1982).

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных детей с менингококковой инфекцией

В основу работы положено клиническое наблюдение, 74 больных детей разного возраста. В комплекс исследований включались подробное изучение жалоб, анамнеза больных, объективный осмотр.

Все больные подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию. Из 74 больных детей мальчики составили 43 (58,1%), девочки 31 (41,9%).

Возраст больных составил от 1 года до 3-х лет и от 4-х до 10 лет включительно. Больные были разделены на 2 возрастные группы: первая группа – дети от 1 года до 3-х лет, вторая группа – от 4-х до 10 лет. В первую группу вошли 39 больных детей, это составляет 53%, а вторую группу 35 больных детей, они составили 47% от общего количество обследованных больных детей.

Средние показатели ликвора у детей с МИ 1 и 2 групп

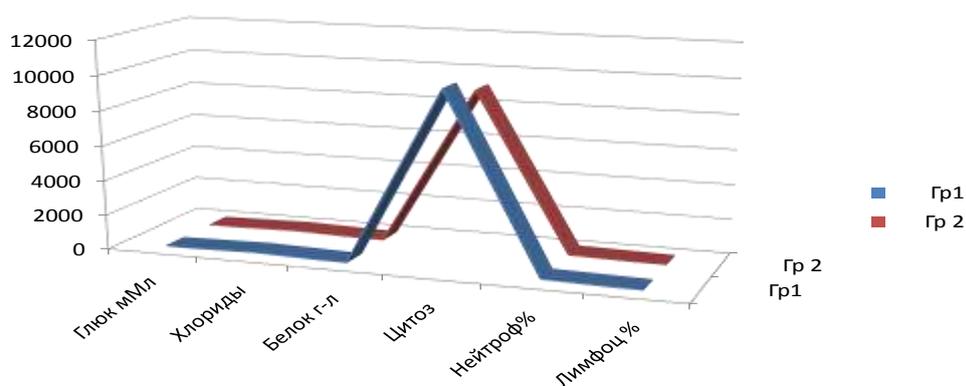


Диаграмма 3.2.2. Средние показатели ликвора у детей с МИ 1 и 2 групп.

### Средние показатели ликвора у детей с МИ 1 и 2 групп

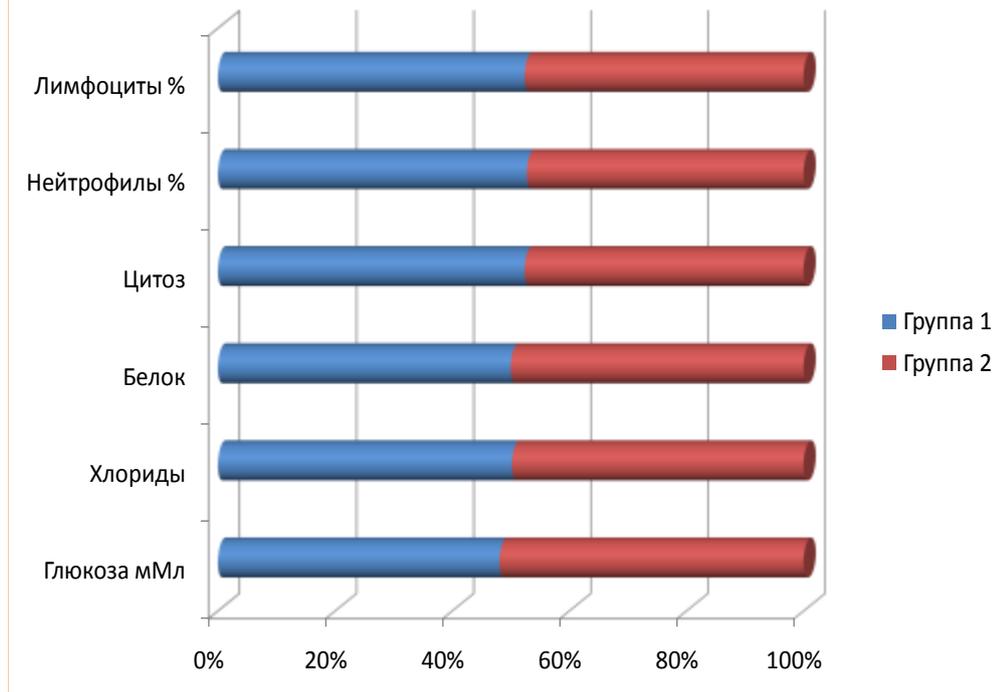


Диаграмма 3.2.3. Средние показатели ликвора у детей с МИ 1 и 2 групп.

Цитоз в ЦСЖ намного выраженнее в первой группе, что отразилось в сроках санации. Как следует из нижеследующих диаграмм, уровень подъёма цитоза сравним, хотя показатели выше у больных 1-группы.

Сравнение ликворологических данных указывает на то, что более уязвимой в отношении тяжести течения, является более ранний возраст.

### 3.3. Показатели иммунограммы больных детей с МИ

При исследовании иммунного ответа в 1 сутки заболевания у пациентов выяснено, что у больных с гипертоксическим и осложненным течением МИ отмечается более низкий иммунорегуляторный индекс, что указывает на подавляющий эффект интоксикационного синдрома.

**Показатели иммунного статуса первой группы с МИ**

<b>Показатели</b>	<b>I группа</b>	<b>II группа</b>
<b>CD3<sup>+</sup>-лимфоциты, %</b>	51,06±2,07	43,73±2,47
<b>CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, %</b>	33,00±2,74	22,36±1,95
<b>CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, %</b>	18,00±1,35	21,37±0,67
<b>CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (ИРИ)</b>	1,87±0,10	1,05±0,15

Таким образом, фоновый отрицательный семейный статус, наличие ЛГД у детей с МИ являются своеобразным триггером утяжеления состояния больных детей с МИ. Это особенно тяжело отражается у детей раннего возраста. Наличие слабой иммунорегуляции из-за недостаточной ответной реакции организма, является способствующим срыву адаптации организма фактором. Такой статус может быть тестирован определением общего пула лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), соотношением их хелперов (CD4<sup>+</sup>) к супрессорным субпопуляциям (CD8<sup>+</sup>), т.е. путем определения ИРИ.

### **3.4. Клиническое течения различных форм менингококковой инфекции**

Смешанная форма МИ (менингит + менингококкцемия) составила 26% исследованных ( в первой группе наблюдалось 18%, во второй группе 8%) Менингококкцемия и менингит отмечались по 5 (6/8%) случаев. Среди больных менингококковой инфекцией в структуре генерализованных форм с гипертоксическим течением дети раннего возраста занимали больший удельный вес (75%), по сравнению с больными второй группы(25%). В структуре клинических форм МИ преимущественно регистрировалась смешанная форма (25.68%), по сравнению с отдельными формами.

Таблица 3.4.1.

**Характеристика больных менингококковой инфекцией в зависимости от возраста и клинических форм.**

<b>Формы менингококковой инфекции</b>	<b>ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ (74=100%)</b>		
	<b>1-3 года (n/%)</b>	<b>4-10 лет (n/%)</b>	<b>Итого</b>
Менингококковый менингит	24 (32 %)	26 (35 %)	50 (67,6 %)
Менингококкцемия	2 (3 %)	3 (4 %)	5 (6,8 %)
Смешанная форма	13 (18 %)	6 (8 %)	19 (25,68 %)
<b>Итого</b>	39 (53 %)	35 (47 %)	74 (100 %)

Примечание: n - абсолютное число больных;

% - число больных в процентах;

Таблица 3.4.2.

**Характер течения менингококковой инфекции в зависимости от возраста.**

<b>Характер течения менингококковой инфекции</b>	<b>ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ (74=100%)</b>		
	<b>1-3 года (n/%)</b>	<b>4-10 лет (n/%)</b>	<b>Итого</b>
Неосложненное течение	28 (38 %)	24 (32 %)	52 (70 %)
Гипертоксическое течение	5 (7 %)	8 (11 %)	13 (18 %)
С развитием отека	6	3	9

ГОЛОВНОГО МОЗГА	(8 %)	(4 %)	(12 %)
<b>Итого</b>	39 (53 %)	35 (47 %)	74 (100 %)

Примечание: n - абсолютное число больных;

% - число больных в процентах;

Таблица 3.4.3.

**Исходы менингококковой инфекции в зависимости от возраста.**

Исходы менингококковой инфекции	ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ (74=100%)		
	1-3 года (n/%)	4-10 лет (n/%)	Итого
Выздоровление	34 (46 %)	32 (43 %)	66 (89 %)
Ближайшие исходы:			
-Гипертензионный синдром	-	2 (3 %)	2 (3 %)
-Нейросенсорная тугоухость	2 (3 %)	-	2 (3 %)
Летальные исходы	3 (4 %)	1 (1 %)	4 (5 %)
<b>Итого</b>	39 (53 %)	35 (47 %)	74 (100 %)

**Примечание:** n - абсолютное число больных;

% - число больных в процентах;

Установлена связь развития летальных исходов с характером течения МИ и возрастом больных. Летальность от смешанных форм

генерализованных МИ составила 5%, т.ч. 4 % в первой группе и 1 % - во второй.

Таблица 3.4.4.

**Частота клинических симптомов при МИ у детей в зависимости от возраста.**

Клинические проявления	Больные с МИ (74=100%)	
	Дети 1-3 лет	Дети 4-10 лет
Первые симптомы:		
Общеинфекционный синдром	28 (38 %)	16 (22 %)
Общемозговые нарушения	11 (15 %)	19 (26 %)
Повышение температуры тела:		
-до 38° С	9 (12 %)	5 (7 %)
-38° С-39,5° С	19 (26 %)	22 (30 %)
-выше 39,5° С	11 (15 %)	8 (11 %)
В разгаре болезни:		
Общеинфекционный синдром	74 (100 %)	
Очаговая симптоматика	3 (4 %)	21 (28 %)
Судороги	27 (36 %)	5 (7 %)
Нарушение сознания:		
-оглушенность	23 (31 %)	7 (9 %)
-сопор	27 (36 %)	4 (5 %)
-психомоторное возбуждение	-	25 (34 %)
Менингеальный симптомокомплекс	13 (18 %)	35 (47 %)
Отек головного мозга	29 (39 %)	18 (24 %)
Поражение внутренних органов	12 (16 %)	8 (11 %)

Развитие генерализованных форм МИ ассоциировалось в 70 % с неосложненным течением инфекции, в 18 % случаях заболевание протекало гипертоксически, с развитием септического шока, в 12 % - с отеком вещества головного мозга.

Установлена связь развития осложнений МИ с возрастом больных и клиническими формами. Для детей первой группы в 7 %, а второй в 11 % случаев характерно развитие септического шока. У всех больных септический шок развивался на фоне гипертоксических форм МИ. Ближайшие исходы (гипертензионный синдром, нейросенсорная тугоухость) зарегистрированы у 6 % больных детей.

Начало заболевания было острым или острейшим. У детей раннего возраста наблюдалось острое развитие клинических симптомов в 18 (90%) случаев, в то время как, у детей старше 3 лет - в 16 (80)% случаев. Во всех МИ случаях зарегистрированы тяжелые формы.

Установлена зависимость клинических проявлений МИ от клинической формы и возраста заболевших детей. Для детей раннего возраста характерно начало менингококкового менингита преимущественно с общеинфекционного синдрома, для детей старше 3 лет в сочетании с общемозговыми нарушениями (табл.2).

Клинически значимыми при менингококковом менингите у детей раннего возраста были общеинфекционный синдром (100%), нарушение сознания в виде оглушенности и сопора 16 (80%), судороги 5 (25%) и поражение внутренних органов (диспепсический синдром, гепатомегалия, токсическая нефропатия) 12(60%).

В остром периоде менингита развитие менингеального симптомокомплекса наблюдалось у 15(75%) детей обеих групп. Наиболее частыми признаками у детей первой группы были ригидность затылочных мышц (75%), положительный симптом Кернига (75%), симптом Лессажа (50%), менингеальная поза - 50%. У детей второй группы

регистрировались следующие менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц (50%), Брудзинского верхний (50%).

Таблица 3.4.5.

**Частота клинических симптомов при смешанной форме менингококковой инфекции у детей, в зависимости от возраста.**

Клинические проявления	Больные со смешанной формой менингококковой инфекции	
	Дети, 1-3 лет n=13	Дети, 4-10 лет n=6
Первые симптомы:		
- Геморрагическая сыпь	13	6
- Общемозговые нарушения	9	3
Повышение температуры тела:		
-до 38°С	2	-
-38°С-39,5°С	8	5
-выше 39,5°С	3	1
В разгаре болезни		
Общеинфекционный синдром	11	5
Очаговая симптоматика	-	5
Судороги	10	4
Нарушение сознания:		
- оглушенность	9	1
- сопор	4	1
- психомоторное возбуждение	-	4
Нарушение гемодинамики	8	2
Поражение внутренних органов	3	1

Клиническими особенностями менингококкового менингита у детей старше 3 лет являлись: наличие нарушения сознания в виде психомоторного возбуждения в 5%, развитие очаговой симптоматики в 5% случаях, отсутствие судорожного синдрома. В остром периоде МИ развитие отека головного мозга наблюдалось у 9(22,5%) детей, при этом у детей первой группы в два раза выше(таб.2). Выявлена зависимость длительности клинических синдромов от возраста детей с МИ: максимальная продолжительность общеинфекционного синдрома отмечалась у детей первой группы – до 10 дней

Клиническими особенностями смешанной формы менингококковой инфекции у детей явились превалирование в дебюте заболевания общемозговых нарушений (70%) над кожно-геморрагическим синдромом в сочетании с выраженностью общеинфекционного синдрома (80%) и нарушениями гемодинамики (70%). В неврологическом статусе у детей 1 года жизни отмечался судорожный синдром (30%), старше 1 года – очаговая симптоматика (10%).

Клинически значимыми симптомами гипертоксических форм МИ являлись выраженная интоксикация у всех пациентов, преобладание общеинфекционного синдрома над геморрагическим в дебюте заболевания, повышение температуры тела до гиперпиретических цифр, преимущественное развитие сверхострой формы при сочетании симптомов менингококцемии и менингита, развитие септического шока, синдрома полиорганной недостаточности. Установлена зависимость неврологических нарушений от возраста детей с гипертоксическими проявлениями МИ: для детей раннего возраста характерны судороги, оглушенность, в то время как у детей второй группы - отмечается психомоторное возбуждение, очаговость. Летальность среди пациентов первой группы выше.

Таблица 3.4.6.

**Частота клинических симптомов при гипертоксических формах менингококковой инфекции у детей, в зависимости от возраста.**

Клинические проявления, формы и исходы	Больные с гипертоксическими формами менингококковой инфекции	
	Дети, 1-3 лет n=5	Дети, 4-10 лет n=8
Первые симптомы:		
- Геморрагическая сыпь	3	1
- Общеинфекционный синдром	2	7
Повышение температуры тела:		
- 38° С-39,5° С	2	5
- выше 39,5° С	3	3
Судороги	4	1
Нарушение сознания:		
- оглушенность	5	1
- сопор	-	1
- психомоторное возбуждение	-	6
Поражение внутренних органов	3	1
Менингококкемия+ Менингит	5	8
Летальный исход	3	1

В ходе проведенного исследования выявлено диагностическое и прогностическое значение показателей гемограммы . Установлено достоверное повышение количества лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и снижение относительного содержания

лимфоцитов у детей с гипертоксическими проявлениями МИ по сравнению со здоровыми детьми. Изменения показателей гемограммы: лейкопения, нейтропения, тенденция к абсолютной лимфопении при относительном лимфоцитозе, абсолютная моноцитопения являются прогностически неблагоприятными признаками наступления летального исхода.

В ходе исследования доказано патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение особенностей иммунного статуса у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции.

### **3.5. Антибиотикочувствительности выделенных культур МИ.**

Рано начатая и адекватная терапия позволяет спасти жизнь больного и определяет благоприятный социально-трудовой прогноз.

Для определения мер по борьбе с инфекцией, важно провести тестирование на чувствительность к антибиотикам.

Соответствующее лечение антибиотиками необходимо начинать как можно раньше, в идеале сразу же после проведения спинномозговой пункции в случае, если такая пункция может быть выполнена незамедлительно.

При этом учитывается не только степень чувствительности к антибиотикам менингококков, но и способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер.

При проведении бак.исследования и посева на чувствительность замечено, что у больных в первой и второй возрастной группе наиболее высокая чувствительность отмечалась к пенициллину и менее к цефтриаксону. При раннем назначении препаратов с высокой степенью чувствительности улучшение в состоянии больных отмечалось гораздо раньше, чем у больных, которым назначались препараты широкого спектра без определения чувствительности.

## ВЫВОДЫ

1. У детей первой группы в 2 раза чаще выявляется смешанный характер течения менингококковой инфекции (менингит+ менингококцемия), в сравнении со второй возрастной группой.
2. Показатели цитоза в ликворе в 1,5 раза выше в первой группе, что отразилось в сроках санации.
3. Наличие слабой иммунорегуляции из-за недостаточной ответной реакции организма, является способствующим срыву адаптации организма фактором. Такой статус может быть тестирован определением общего пула лимфоцитов (CD3+), соотношением их хелперов (CD4+) к супрессорным субпопуляциям (CD8+), т.е. путем определения ИРИ.
4. При проведении бак.исследования и посева на чувствительность выявлено, что у больных в первой и второй возрастных группах более высокая чувствительность отмечалась к пенициллину (94%) и менее к цефтриаксону (83%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обращаемости больных к врачу с симптомами ОРВИ, обращать внимание на наличие следующей симптоматики: ринит, фарингит, повышение температуры, тошноту, рвоту, поперхивание и срыгивание у детей раннего возраста, обследовать ребенка на наличие менингококковой инфекции ( бак. посев из носоглотки).
2. При подозрении на наличие менингококковой инфекции проводить госпитализацию больного на ранних сроках и проведение этиотропного лечения, в целях профилактики формирования тяжелых форм и осложнений.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ

1. Тезис. Рихсиева Г.М Усманова Г.Р Особенности клинического течения менингококковой инфекции у детей, в возрастных группах и современные подходы к их лечению // Научно-практическая конференция « актуальные вопросы педиатрии». Тошкент-2014-С78
2. Тезис. Таджиев Б.М. Рихсиева Г.М Усманова Г.Р Особенности клинического течения менингококковой инфекции у детей, в возрастных группах // Научно-практическая конференция « актуальные вопросы педиатрии». Тошкент-2013-С78

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Работа Президента Республики Узбекистан И.Каримова

1. Ислом Каримов. Углубление демократических реформ и формирование гражданского общества – основа будущего Узбекистана.- Доклад на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан.-7 декабря.-2013.-г.Ташкент.

### Основная литература

2. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, Т.Э. Мигманов и др. // Лечащий врач. 2007. - N. 9. - С. 31-35.

3 Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова и др. // Педиатрия. - 2007. — Т. 86.-N. 1.-С. 101-113.

4. Алексеева, Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей / Л.А. Алексеева //Автореф. дисс. . докт. биол. наук. СПб, 2003. — 22 с.

4. Алексеева, Л.А. Гнойные менингиты у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, В.В. Карасев // Эпидемиология и инфекционные болезни: научно-практический журнал. 2005. — N. 3 .— С. 50-54.

5. Аронова, А.В. Иммунный ответ при менингитах менингококковой и паротитной этиологии у детей / А.В. Аронова, И.Ю. Богоявленская // Механизмы иммунного ответа при инфекционной патологии. — Свердловск, 1986. С.13-19.

- 6 Белошицкий, Г.В. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, инфекций, обусловленных *S. pneumoniae* / Г.В. Белошицкий, В.С.
7. Боронина, Л.Г. Этиологическая диагностика гнойных бактериальных менингитов на Среднем Урале у детей / Л.Г. Воронина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — N. 3. — С. 18-23.
8. Ботвиньев, И.Н. Гнойные менингиты у детей /И.Н. Ботвиньев, И.Е. Разумовская, И.Е. Турина // Российский педиатрический журнал: Научно-практический журнал. 2004.-N6.-С. 30-32.
9. Ботвиньев, И.Н. Гнойные менингиты у новорожденных / И.Н. Ботвиньев // Медицинская газета. —2003. N. 49. - С. 17-21.
10. Венгеров, Ю.Я. Менингиты / Ю.Я. Венгеров // Лечащий врач. 1999. -N. 2-3.-С. 38-42.
11. Н.А. Мальгинова, Е.В.Коваленко, Ю.А.Лебедева // Вестник оториноларингологии. — 2005. N. 6. — С. 10-13
12. Вирусные и бактериальные менингиты / Е.М. Никонова и др. // Украшський медичний альманах. — 2007. N. 5. - С. 127-129.
13. Власова, И.В. Биологическая характеристика основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов / И.В. Власова, Ю.Е. Ершикова, Т.С. Свистунова // Антибиотики и химиотерапия. 2002. - Т. 47. - N. 10. - С. 1324.
14. Голубева, Л.Г. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста / Л.Г. Голубева, В.А. Доскин, З.С. Макарова: Руководство для врачей детских поликлиник. Владоспресс, 2008. - 492 с.
15. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко// Вестник Уральской медицинской академической науки. 2004. - N. 4. - С. 17-20.

16. Деконенко, Е.П. Вирусные и бактериальные менингиты /Е.П. Деконенко, Г.Н. Кареткина // Русский медицинский журнал. — 2000. -Т. 8. — N. 13-14.-С. 548-551.
17. Демина, А.А. Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами /А.А. Демина // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. -N. 2. - С. 25-28.
18. Демина, А.А. Эпидемический надзор и прогноз / А.А. Демина // Новости вакцинации. 2000. - N. 5. — С. 5-6.
19. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, Г.В. Белошицкий, В.С. Королева, Г.Г. Чистякова // Цитокины и воспаление, 2003. —Т.2. N 3. — С.20-36.

### **Дополнительная информация**

20. Джафарова, К.А. Кандидозный менингит у детей / К.А. Джафарова // Проблемы медицинской микологии. 2007. — Т. 9. -N. 2 .— С. 22-23.
21. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммуномодулирующие свойства лейкинферона /В.П. Кузнецов, В.П. Маркелова, В.А. Лазанович, Н.В. Колесникова// Медицинская иммунология, 2002. Т.4. - N 1. - С. 11-20
22. Диспансерное наблюдение детей, перенесших менингококковую инфекцию / О.А. Рычкова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, А.А. Бельтикова // Вопросы современной педиатрии. 2010. —Т.9. -N3. - С.156-157.
23. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин // Екатеринбург: Наука. 2001. - 280 с.
24. Дубова, Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей / Л.В. Дубова: автореф. дис. . канд. мед. наук. Краснодар, 2004. - 20 с.

25. Ералиева Л.Т. Ронколейкин в терапии гнойных бактериальных менингитов / Л.Т. Ералиева У/ Цитокины и воспаление . 2009 - N2. - С.11-19.
26. Ершова, И.Б. Клинико-патогенетические особенности и лечение менингитов у детей первого года жизни / И.Б. Ершова, Н.П. Скородумова,
27. Значение ферментативного профиля цереброспинальной жидкости при менингококковом и пневмококковом менингитах / И.М. Рослый, Ю.Я. Венгеров, Е.Н. Тютюнник, В.Б.Вакуленко // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. -N. 2. - С. 35-38.
28. Иванова, В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей /
29. В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова //-Педиатрия. 2005. - N. 4.1. С. 61-65.
30. Инсанов, А.Б. Гуморальный и клеточный иммунитет при менингитах различной этиологии / А.Б. Инсанов, А.Ф. Фейзуллаева //Проблемы туберкулеза. 2000. -N3. - С.21-23.
31. Кадырова, Р.М. Менингиты у детей / Р.М. Кадырова, Д.А. Османова, М.М. Давлетбаева // Здоровоохранение Кыргызстана. 1992. — N5. -С. 19-21.
32. Карасев, В.В. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей / В.В. Карасев: автореф. дисс. . канд. мед. наук.-СПб., 2002.- 18 с.
33. Кветная, Л.С. Микробиологические основы патогенеза пневмококковой инфекции у детей / Л.С Кветная: автореф. дисс. . д-ра мед. наук.- 1995.-26 с.
34. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности острых нейроинфекций у детей в современных условиях / Н.П. Куприна, С.С. Афанасьев, О.А. Панина и др. // Журнал теоретической и практической медицины. 2004. - Т. 2. - N. 1. - С. 23-26.
35. Клиническая иммунология для врачей / В.П.Лесков, А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина, В.Г. Новоженев . М. - 2005. - 144 с.

36. Козлов, Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. - Т. 2. -N. 1- С.124-128.
37. Конькова, А.Б. Нитроксидергические процессы в патогенезе менингитов вирусной и бактериальной этиологии / А.Б. Конькова: автореферат дис. канд. мед. наук. СПб., 2001. — 23 с.
38. Корнева, Е.А. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы / Е.А. Корнева, С.Н. Шанин, Е.Г. Рыбакина // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2000. — Т. 86. N. 3. -С. 292-302.
39. Коршунов, М.Ф. Менингококковая инфекция у детей /М.Ф. Коршунов // Воронеж: Медицина. — 1999. — 180 с.
40. Костюкова, Н.Н. Этиологическая структура острых гнойных менингитов и методы их микробиологической диагностики / Н.Н. Костюкова //Клиническая лабораторная диагностика, 2001. -N8. -С.25-32.
41. Кудин, А.П. Клинико-лабораторные особенности бактериальных менингитов у детей первых трех месяцев жизни / А.П. Кудин, А.В. Явгель, А.А. Астапов // Медицинская панорама. 2007. - N. 9. - С. 19-25.
42. Куприна Н.П. Состояние иммунной системы при гнойных менингитах у детей / Н.П. Куприна // Российский педиатрический журнал. -1999.-N. 6.- С. 25-28.
- 43.Куприна, Н.П. Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при гнойных менингитах у детей / Н.П. Куприна, А.М. Земсков // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. - N6. -С. 54-59.
44. Курбанов Х.А., Худайбердиев Я.К. Показатели цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах // Акт Вопр. Инф.Заболеваний .Ташкент, 2014. С. 11- 15.

45. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты. /Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, А.В. Алексеев // Клиническая антимикробная химиотерапия. — 2002. Т. 1. - N. 3.-С. 13- 19.
46. Ляпустин, С.Б. Клинико-лабораторное обоснование диагностики бактериальных гнойных менингитов различной этиологии / С.Б. Ляпустин: Автореф. дисс. . канд. мед. наук. — Пермь, 2006. -23 с.
47. Маньков, М.В. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей / М.В. Маньков, Р. А. Насыров // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2005. -N. 3.-С.9-61.
48. Менингит, вызванный гемофильной палочкой типа b / Л.У. Улуханова, Н.Г. Куркина, Д.Н. Цахаева, Ф.К. Сулейманова // Педиатрия. -2005.-N. 1.- С. 98.
49. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика): Методические рекомендации / под ред. Ю. В. Лобзина. СПб, 2009. - 60 с.
50. Нагоев, Б.С. Активность компонентов антиоксидантной системы в динамике инфекционного процесса бактериальной и вирусной этиологии / Б.С. Нагоев, З.Ф. Хараева, М.Р. Иванова // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2003.-N. 2 . С. 50-53.
51. Нарушение "окислительного" метаболизма при острых воспалительных заболеваниях /Т.В. Жаворонок, Е.А. Степовая, Н.В.Рязанцева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. - N. 12.-С. 10-14.
52. Насыров, Р.А. Патоморфология менингитов, вызванных *Haemophilus influenzae* / Р.А. Насыров, М.М. Забежинский // Тезисы 2-го съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. М., 1999. - С. 211212.
53. Насыров, Р.А. Патоморфология менингитов, вызванных гемофильной палочкой у детей / Р.А. Насыров, М. В. Маньков // Архив патологии. — 2003. -N. 2.-С. 21-24.

54. Насырова, М.Р. Показатели клеточного иммунитета при церебральных лептоменингитах у детей / М.Р. Насырова // Мед. Журнал Узбекистана. 1991. -№6. - С.9-11.
55. Некоторые клинико-иммунологические показатели до и после комплексной терапии детей при менингококковой инфекции / И.А. Верещагин, Т.И. Коваленко, С.Ф. Спалек, А.И. Бобровицкая // Детские инфекционные болезни. — вып. 16. С.77-79.
56. Некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей /Н.А.
57. Пафифава, А.С. Клеточные реакции ликвора при гнойных менингитах у детей / А.С. Пафифава: автореф. дисс. . канд. мед. наук. -СПб., 1994.- 15 с.
58. Платонов, А. А.Заболеваемость гнойными менингитами у детей в регионах России / А.А. Платонов, М. И. Николаев. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. -N. 3. - С. 10-18.
59. Попов, С.В. Особенности течения бактериальных менингитов в детском возрасте / С.В. Попов, С.Н. Касьян // Вестник СумДУ. Серия Медицина.-2008.-Т. 1.-N.2.-С. 124-128.
60. Покровский В.И. - Руководство по инфекционным болезням. М., 2005. С. 45-55
61. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в городах России / А. Е. Платонов, М.К. Николаев, И.С. Королева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — N4.- С.33-36.
62. Росин, Ю.А. Биоэлектрическая активность и гемодинамика головного мозга при острых нейроинфекциях у детей: критерии диагностики и прогнозирования неврологических осложнений. / Ю.А. Росин: автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб, 1999. - 32 с.
63. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2004. - Т. 3. - N. 2. -С. 16-23.

64. Симбирцев, А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2002. — N. 1.-С. 9-14.
65. Скрипченко, Н.В. Опыт применения церебролизина в лечении бактериальных гнойных менингитов у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.А. Росин // Инфекционные болезни: научно-практический журнал Российского общества инфекционистов. 2007. - Т. 5. - N 2. — С. 36-41.
66. Смиян, А.И. Менингококковая инфекция у детей: особенности течения и некоторые аспекты лечения / Т.П. Бында, А.И. Хоменко// Современная педиатрия. 2005. -N. 1. - С. 137-139.
67. Содержание лактоферрина в сыворотке крови и ликворе больных менингитом / О.Ф. Лыкова, Е.В. Захарова, Т.В. Конышева, З.А. Хохлова //
68. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2007. N. 2 - С. 80-84.
69. Сорокина, М.Н. Интенсивная терапия гипертоксических форм менингококковой инфекции — гнойных менингитов и менингоэнцефалитов у детей.-Л., 1989.-41 с.
70. Сорокина, М. Н. Диагностика неврологических осложнений и неотложная терапия бактериальных нейроинфекций у детей / М.Н. Сорокина: Дис. . д-ра мед. наук. СПб., 1992. - 460 с.
71. Сорокина, М.Н Бактериальные гнойные менингиты у детей. / М.Н. Сорокина // Новости вакцинопрофилактики. 1999. - N. 2. - С. 5.
72. Сорокина, М.Н. Бактериально-гнойные менингиты у детей раннего возраста / М.Н.Сорокина, Т.Н. Трофимова, Т.В. Злотникова // Неврология и нейрохирургия. 2001.-N. 1.-С.18.
73. Титов, В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогенны) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. - N 5. -С.3-9

74. Т-лимфоциты при менингитах различной этиологии / В.В. Иванова, В.С. Благословенский, З.У. Гнилевская, В.П. Нагленко // Регуляция иммунного гомеостаза. — Л., 1982. С.210-211.
75. Тришкова, Л.А. Содержание сывороточных иммуноглобулинов при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей /Л.А. Тришкова, И.И. Артющенко, Н.Г. Литвиненко //Детские инфекционные болезни.- вып.16.- 1986.- С.75-77.
76. Улуханова, Л.У. Диагностические критерии ранних проявлений и последствия гнойных менингитов у детей в условиях комплексного лечения /Л.У. Улуханова: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.
77. Ш.Хаитов, Р.М. Клиническая иммунология / Р.М. Хаитов // Руководство для практических врачей. М., 2002. 121 с.
78. З.Хромова, Т.Н. Ультразвуковая диагностика гнойных менингитов у детей первого года жизни / Т.Н. Хромова, Е.А. Улезко. // Новости лучевой диагностики. 1998. -N. 4. - С. 18-19.
79. Худайбердиев Я.К., Касымов И.А.-Менингиты у детей- Учебное пособие для врачей, Ташкент 2010,4,0 п.л.
80. Эпидемиологические особенности гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.Б. Белошицкий, Л.В. Спирихина и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. -N. 3 - С. 8-14.
81. Этиологическая диагностика первичных бактериальных менингитов у детей /Л.Г. Воронина, М.П. Кукушкина, Н.В. Мурунова и др.// Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — N. 9. — С. 43.
82. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b / Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова, А.Е. Платонов и др. // Методические рекомендации . М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 32 с.

83. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.Н. Лыткина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. -N. 3. — С. 5-9.
84. Яценко, Л.А. Прогноз осложнений при генерализованных формах менингококковой инфекции с помощью некоторых факторов неспецифической резистентности. /Л.А. Яценко, Л.И. Моисеева // Клиническая медицина. 1987. -N.4. - С.115-117.
85. Abrahao, A1 Childhood meningitis increases the risk for adult schizophrenia / A1 Abrahao, R Focaccia, W.F Gattas // World J Biol Psychiatry. -2005. Vol. 6 (Suppl 2). - P. 44-48.
86. Al-Tawfiq, JA Burden and etiology of community-acquired bacterial meningitis in a hospital in Eastern Saudi Arabia: 1993-200 51I J.A. Al.-Tawfiq, A. Abukhamsin // Med. Sci Monit. 2009 . - 15(2):PI10-114.
87. Ashwal, S. Bacterial meningitis in children: pathophysiology and treatment /S. Ashwal, L. Tomasi, S. Schneider et al. // Neurology. 1992. - Vol. 42.-P. 739-48.
88. Bacterial meningitis in children / X. Saez-Lorens, G.J. Mc. Cracken // Lancet. -2003. Vol. 361. - P. 2139-2148.
89. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors /C.J. Chang, W.N. Chang, L.T. Huang et al.// Brain Dev. - 2004.-Vol. 26.-N. 3.-P. 168-175.
90. Baraff, LJ. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis / LJ Baraff, S.I. Lee, D.L. Schriger. // Pediatr Infect Dis J. 1993. - Vol. 12. - P. 389.
91. Baron, S. The interferons: mechanisms of action and clinical applications / S. Baron, S. Tyring, W. Fleischmann et al. // JAMA. 1991. - Vol. 266. - P. 1375-1384.
92. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis / C.J. Chang, W.N. Chang, L.T. Huang et al. // QJM. 2003. Vol. 96. -N. 10. - P. 755762.

93. Cerebrospinal fluid pleocytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children / R. Malley, S.H. Inkelis, P. Coelho et al. // *Pediatr. Infect Dis* . 1998. - Vol. 17. - N. 10. - P. 855-859.
94. Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children / P.C. Lin, N.C. Chiu, W.C. Li et al. // *J Microbiol Immunol Infect*. 2004. - Vol. 37. - N. 1. -P. 35-38.
95. Chavez-Bueno, S. Bacterial meningitis in children / S. Chavez-Bueno, G.H. McCracken // *Pediatr. Clin. North Am*. 2005. - Vol. 52. - P. 795-810.
96. Chemotactic Factors in Cerebrospinal Fluid during Bacterial Meningitis / P.J.G. Zwijnenburg, T. Van. der Poll, J.J. Roord, A.M. Van. Furth // *Infect. Immun*.-2006.-Vol. 74. -N. 3.-P. 1445-1451.
97. Childhood bacterial meningitis in the Norwegian county Sør-Trøndelag, - 2007. *Tidsskr Nor Laegeforen*. - 129(9): 851-854.
98. Childhood bacterial meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia-2002-2004 /J. Mendsaikhan, J.P. Watt, N. Suvdmaa et al. // *Pediatr*. 2009. 48 Suppl 2-.S141-146.
99. Childhood bacterial meningitis: impact of age at illness and acute medical complications on long term outcome /V. Anderson, L.Bond, C. Catroppa et al. // *JINS*. 1997. - Vol. 3. *Pediatr* P. 147-158.
100. Circulating B7-H3(CD276 elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis /X. Chen, G. Zhang, Y. Li // *J. Mol. Neurosci*.- 2009. *Pediatr*. - 37(1):86-94.
101. Clarke, C. State-based surveillance to determine trends in meningococcal disease / C. Clarke, S. Mallonee // *Public Health Rep*. 2009. - 124 (2):280-287.
102. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis / J.W. Kutz, L.M. Simon, S.K. Chennupati et al. // *Arch. Otolaryngol. Head neck Surg*. -2006. Vol. 132. - P. 941-945.
103. Cognitive and Executive Function 12 Years after Childhood Bacterial Meningitis: Effect of Acute Neurologic Complications and Age of Onset / V.

Anderson, P. Anderson, K. Grimwood, T. Nolan // *J Pediatr Psychol.* 2004. - Vol. 29.-P. 67-81.

104. Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens / G.R. Siber, P.H. Schur, H.C. Aisenberg et al // *N. Engl. J. Med.* 1990. - Vol. 303. - P. 178-184.

105. Cox, E. Acute deafness as the presenting symptom of bacterial meningitis / E. Cox, M. Kleiman, I. Gelfand // *Pediatr Infect Dis J.* 2009 . -28(4) :342-343. /

106. Demonstration of circulating group B streptococcal immune complexes in neonates with meningitis / J.G. Villejo, C.J. Baker, M.S. Edwards // *J. Clin. Microbiol.* 1994. Vol 32, N9. - P.2041-2045.

107. Different meningitis-causing bacteria induce distinct inflammatory responses on interaction with cells of the human meninges / M.I. Fowler, R.O. Weller, J.E. Heckels, M. Christodoulides // *Cell. Microbiol.* 2004. - Vol. 6. - P. 555-567

108. Differential expression of nitric oxide synthases in bacterial meningitis: role of the inducible isoform for blood-brain barrier breakdown / F. Winkler, U. Koedel, S. Kastenbauer, H.W. Pfister // *J Infect Dis.* 2001. - Vol. 183. -P. 1749.

109. Dinarello, C.A. Interleukin-1: a proinflammatory cytokine / C.A. Dinarello // *Inflammation: Basic principles and clinical correlates.* 3 ed. Philadelphia: Lippincott, 1999. P. 443-461.

110. Dong ,Y. Immune function of astrocytes / Y. Dong, E.N. Benveniste // *Clin. Immunol.* 2001. — Vol. 36. - P. 180-190.

111. Drake, R. Hearing in children after meningococcal meningitis / R. Drake, J. Dravitski, L. Voss // *J. Paediatr. Child Health.* 2000. - Vol. 36. - P. 240-243.

112. Du, Y. Mechanisms .of bacterial meningitis-related deafness / Y. Du, X. Wu, L. Li. // *Drug Discovery Today.* 2006. - Vol. 3. - P. 115-118.

113. Early vancomycin therapy and adverse outcomes in children with pneumococcal meningitis / S.C. Buckingham, J.A. McCullers, J. Lujan-Zilbermann et al // *Pediatrics.* 2006. - Vol. 117. - P. 1688.

114. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis / H.E. Hsu, K.A. Shutt, M.R. Moore et al // N. Engl. J. Med. 2009.60(3):244-256.
115. Eisenhut, M. Cerebrospinal fluid glucose levels and sensorineural hearing loss in bacterial meningitis / M. Eisenhut, T. Meehan. L. Batchelor // Infection. 2003. - Vol. 31. - P. 247-250.
116. Endotoxin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with clinical severity and neurologic outcome of Haemophilus influenzae type B meningitis / J. Mertsola, W.A. Kennedy, D. Waagner et al. // Am J Dis Child. 1991. - Vol. 145 -P. 1099.
117. Evidence for frequent focal and diffuse acute axonal injury in human bacterial meningitis / J. Gerber, R.C. Seitz, S. Bunkowski et al. // Clin Neuropathol. 2009 . - 28(1):33-9.
118. Fanos, V. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care: an epidemiological update / V. Fanos, L. Cataldi U- Pediatr Med Chir. 2002. -Vol. 24.-P. 13-20.
119. Felgenhaner, K. Differentiation of the humoral immune response in Inflammatory diseases of the central nervous system / K. Felgenhaner //J. Neurol. -1982. Vol.228, N4. - P.223-237.
120. Fortnum, H.M. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review / H.M. Fortnum.// Arch. Dis Child. 1992. - Vol. 67. - P. 1128.
121. Franco, S.M. Long-term outcome of neonatal meningitis / S.M. Franco, V.E. Cornelius, B.F. Andrews //Am. J. Dis Child. 1992. - Vol. 146. - P. 567-571.
122. Fryden, A. Synthesis of the complement factors C3 and C4 within / A. Fryden // Pediatr Med Chir. 2005. - Vol. 24. - P. 13-20.
123. Furth, Van. A Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy / Van. A. Furth, J. Roord, Van.R. Furth // Infect Immun. 1996. - Vol. 64. - P. 4883.

124. Galiza, E.P. Improving the outcome of neonatal meningitis / E.P. Galiza, P.T. Heath// *Curr Opin Infect Dis.* 2009 . - 22 (3):229-234.
125. Ganrot-Norlin, K. Relative Concentrations of Albumin and IgG in Cerebrospinal Fluid in Health and in Acute Meningitis / K. Ganrot-Norlin // *Scand.J. Infect. Dis.* 1988. Vol.10. -N 1. - P.57-60.
126. Greenwood, B.M. Corticosteroids for acute bacterial meningitis / B.M. Greenwood. // *N. Engl J Med.* 2007. - Vol. 357. - P. 2507-2509.
127. Greenwood, B.M. Antigen negative meningitis due to group A *Neisseria meningitidis* Whittle / B.M. Greenwood // *J. Inf. Dis.* 1974 - Vol.129. - P.201-204.
128. Grimwood, K. Legacy of bacterial meningitis in infancy / K. Grimwood. // *BMJ* 2001. - Vol. 323. - P. 523-524.
129. Haase, M.R. Acute Bacterial Meningitis in Children / M.R. Haase // *Journal of Pharmacy Practice.* 2004. - Vol. 17. - N. 6. - P. 392-406.
130. Haeney, M.R. Recurrent Bacterial Meningitis due to Genetic Deficiencies of terminal Complement Components (C5, C6 ) / M.R. Haeney, A.P. Ball, R.A. Thompson // *Immunology.* 1980. - Vol. 132, N1-2. - P.101-106.
131. Hearing loss during bacterial meningitis / M.P. Richardson, A. Reid, M.J. Tarlow, P.T. Rudd // *Arch Dis Child.* 1997. - Vol. 76. - P. 134.
132. Herrod, H.H. Management of the patients with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency / H.H. Herrod // *Ann Allergy.* 1993. - Vol. 70.-P. 1-7.
133. High-throughput analysis of the C4 polymorphism by a combination of MLPA and isotype-specific ELISA's / D. Wouters, P. Van. Schouwenburg, A.Van. der Horst et al // *Mol Immunol.* 2009. - 46(4):592-600.
134. Hopkins, S.J. Cytokines and the nervous system I: expression and regulation / S.J. Hopkins, N.J. Rothwell // *Trends Neurosci.* 1995. - Vol. 18. - P. 83-88.
135. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo / M. Ishihara, S. Kamei, N. Taira et al // *Japan.- Intern Med.* 2009. 48(5):295-300.

136. Hung, K.L. Blood-brain barrier damage in children with central nervous system infections / K.L.Hung , M.L. Tsai, W.C. Chen //J. Formos. Med. Assoc. - 1995. Vol.94, N 8. - P.458-462.
137. Kaaresen, P.I Prognostic factors in childhood bacterial meningitis / P.I. Kaaresen, T. Flaegstad // Acta Paediatr. 1995. - Vol, 84, - P. 873.
138. Kaplan, S.L. Management of pneumococcal meningitis / S.L. Kaplan // *Pediatr Infect Dis J.* -2002. Vol. 21. -N. 6. P. 589-91; discussion P. 613-4.
139. Kim, K.S. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury / K.S. Kim. // *Nat Rev Neurosci.* 2003. Vol. 4. - P. 376.
140. Krcmery,V. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases / V. Krcmery, F. Paradisi // *Int J Antimicrob Agents.*-2000.-Vol. 15.-P. 143-147.
141. Leib, S.L. Pathogenesis of bacterial meningitis / S.L. Leib, M.G. Tauber // *Infect. Dis Clin North Am.*- 1999. Vol. 13. - N. 3. - P. 527-48.
142. Long term outcome of neonatal meningitis / J.P. Stevens, M. Eames, A. Kent et al // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003. - Vol. 88. - P. 179-184.
143. Mansour, M.M. Levels of individual Serum and Cerebrospinal Fluid Protein with Bacterial Meningitidis /M.M. Mansour, S. Guindi, N.I. Girgis // *Eur. Neurol.* 1981. - Vol.11, N8. - P450-454.
144. Melaku, A. Sensorineural hearing loss in children with epidemic meningococcal meningitis at Tikur Anbessa Hospital / A Melaku. A Melaku. // *Ethiop Med J.*-2003.-Vol. 41.-P. 113-21.
145. Meningitis in infancy in England and Wales: Follow up at age 5 yaers / H. Bedford, J. De Louvois, S. Halket et al. // *Br Med J.* 2001. - Vol. 323. - P. 533-536.
146. Mertsola, J. Cytokines in the pathogenesis of bacterial meningitis / J. Mertsola // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991. - Vol. 85 (suppl. 1). - P. 17.
147. Mononuclear cell subpopulations in CSF and blood of children with bacterial meningitis / T. Ichiyama, M. Kajimoto, T. Matsushige et al. // *J Infect.* - 2009.- 58(1):28-31. '

148. Moreno, M.T. Neonatal sepsis and meningitis in a development LatinoAmerica country / M.T. Moreno, S .Vargas, R. Poveda // Pan-pediatr. Infect. Dis J. -1994.-Vol. 13.-N. 6.-P. 516-520.
149. Mudhune, S. Report on invasive disease and meningitis due to Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumonia from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease / S. Mudhune, M. Wamae // Clin Infect Dis. -2009.-48 Suppl 2:S147-152.
150. Multilocus sequence types associated with neonatal group B streptococcal sepsis and meningitis in Canada / S.D. Manning, A.C. Springman, E. Lehotzky et al // J Clin Microbiol. 2009. 47(4): 1143-1148.
151. Naess, A. Cerebrospinal fluid and blood Lymphocyte subpopulation in acute aseptic meningitis / A. Naess //Scand. J.Infect.Dis. — 1992. Vol.14, N1. — P.5-9.
152. Nau, R. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy / R. Nau, W. Brack // Trends Neurosci. 2002. - Vol. 25, -P. 38-45.
153. Neisseria meningitidis: presentation, treatment, and prevention / L.E. Ferguson, M.D. Hormann, D.K. Parks, R.J. Yetman // J. Pediatr Health Care. — 2002.-Vol. 16.-P. 119-24. ,
154. Neonatal meningitis due to Enterococcus spp.: presentation of four cases / J.R. Breton, V. Peset, F. Morcillo et al. // Interm Infec Microbiol Clin. 2002. - Vol. 20.-P. 443-447.
155. Neuman, H.B. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998 / H.B. Neuman, E.R. Wald. // Clin Pediatr (Phila). 2001. - Vol. 40. - P. 595-600.
156. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis / H. Schmidt, B. Heimann, M. Djukic et al // Brain. 2006. - Vol. 129. - P. 333-345
157. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury / W.M. Scheld, U. Koedel, B. Nathan, H.W. Pfister // J Infect Dis. 2002. - Vol. 186.-P. 225-33.

158. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury / W.M. Scheld, U.Koedel, B. Nathan, H.W. Pfister // J Infect Dis. 2002. - Vol. 186.-P. 225-33.
159. Pomeroy, S.L. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children / S.L. Pomeroy, S.J. Holmes, P.R. Dodge // N Engl J Med. -1990. Vol. 160. -N. 24. -P. 1651-1657.
161. Pong,A. Bacterial meningitis and the newborn infant / A. Pong, J.S. Bradley // Infect Dis Clin North. 1999. - Vol. 13. - P. 711.
162. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis / G. Klinger, C.N. Chin, J. Beyene, M. Perlman // Pediatrics. 2000. - Vol. 106. - P. 477.
163. Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis: Correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry / S.M. Bhatt, A. Laurentano, C.Cabellos et al. // J Infect Dis. 1993. - Vol. 167. - P. 675.
164. Rassmussen, J.M. Screening for complement deficiencies in unselected patients with meningitis / J.M. Rassmussen, I.R.Branndslund, B.H. Teisner // Clin. Exp. Immunol. 1997. - Vol. 68, N2. - P. 437-445.
165. Raymond, J. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study / J. Raymond, Y. Aujard, the European Study Group // Infect Control Hosp Epidemiol. 2000. - Vol. 21. - P. 260-263.
166. Recurrent pneumococcal meningitis in a patient with transient IgG subclass deficiency / S. Ohga, K. Okada, T. Asahi et al // Acta Paediatr Jpn. -1995.-Vol. 37.-P. 196-200.
167. Recurrent pneumococcal meningitis in a patient with transient IgG subclass Deficiency /S.Ohga, K.Okada, T.Asahi et al. //Acta Paediatr. Jpn. 1995. -Vol.37, N2-P. 196-200.
168. Reiber, H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)--a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases / H. Reiber // J. Neurol Sci. 1994. - Vol. 122. -N. 2. - P. 189-203.
169. Rennick, G. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children / G. Rennick, F. Shann, J. de Campo // BMJ. 1993. - Vol. 306. - P. 953.

170. Risk factors of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland / A.K. Takala, J. Eskola, H. Peltola, P.H. Makela // *J. Pediatr.* -1989. Vol. 115. - N. 5. - P. 694-701.
171. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis / C.J. Chang, H.W. Chang, W.N. Chang et al. // *Pediatr Neurol.* 2004. - Vol. 31. - P. 165-71.
172. Seki, T. Augmented production of interleukin-8 in Cerebrospinal fluid in bacterial meningitis / T. Seki, K. Joh, T. Ohishi // *Immunology.* 1993. - Vol.80, N2. -P.333-335.
173. Sheld, W.M. Meningococcal diseases / W.M. Sheld // *Tropical and geographical medicine.* 2nd ed. - New York: McGraw-Hill. - 1990. - P.798-814.
174. Short, W.R Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis / W.R. Short, A.R Tunkel. // *JAMA.* 2000. - Vol. 283. - P. 2680-2685.
175. Sindic, C.J.M. The concentration of IgM in neurological patients / C.J.M. Sindic, C.L. Cambiaso, A. Depre // *J. Neurol. Sci.* 1982. - Vol.55, N3. - P.339-350.
176. Sivakmaran, M. Meningococcal meningitis revisited: normocellular CSF / M. Sivakmaran // *Clin Pediatr (Phila).*- 1997. Vol. 36. - N. 6. - P. 351; discussion P. 351-355.
177. The central nervous system / A. Fryden, P. Forsberg // *Acta neurol. Scand.* 1983. - Vol.68, N 3. - P.157-163.
178. The effect of infection on T-lymphocyte subpopulations: A preliminary report / R.H. Rubin, W.P. Rubin, R.T. Schooley, R.B. Colvin // *J. Infect Dis.* - 2004.-Vol. 179.-P. 882.
180. Tunkel, A.R. Acute bacterial meningitis / A.R Tunkel, W.M Scheid // *Lancet.*-1995.-Vol. 346.-N. 8991-2.-P. 8991-8992.
181. Tunkel, A.R. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis / A.R. Tunkel // *Immunopharmacol.* 1999. - Vol.3, N3. - P.307-312.

182. Tunkel, A.R. Interactive Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis / A.R. Tunkel, B.J. Hartman, S.L. Kaplan et al // *Clinical Infectious Diseases*. 2004. - Vol. 39. - P. 1267-84.
183. Tunkel, A.R. Meningitis / A.R. Tunkel, W.M. Scheld // *Clin Microbiol Rev*. 1993. - Vol. 6. - P. 118-36.
184. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects / K. Grimwood, P. Anderson, V. Anderson et al // *Arch Dis Child*. 2000. - Vol. 83.-P. 111-116.
185. Tyler, K.L. Bacterial meningitis: An urgent need for further progress to reduce mortality and morbidity / K.L. Tyler // *Neurology*. 2008. — Vol. 70. — P.2095-2096.
186. Veeder, M.H. Recurrent bacterial meningitis associated with C8C8 and IgA deficiency / M.H. Veeder, J.D. Folds // *J. Infect. Dis*. 2001. - Vol. 144. - N5.- P399-402.
187. Weber, J.R. Cellular damage in bacterial meningitis: An interplay of bacterial and host driven toxicity / J.R. Weber, E.I. Tuomanen // *Journal of Neuroimmunology*. 2007. - Vol. 184. - P. 45-52.