

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХАСАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИОДА
РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ И
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мартынов Владимир Александрович

Уфа – 2022

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Клинико-неврологические осложнения вирусных и бактериальных менингитов.....	13
1.2 Офтальмологические изменения при серозных и гнойных менингитах.....	16
1.3 Состояние церебральной гемодинамики при вирусных и бактериальных менингитах	19
1.4 Нейрофункциональное состояние головного мозга при вирусных и бактериальных менингитах (акустические стволовые вызванные потенциалы и зрительные вызванные потенциалы).....	25
1.5 Нейровизуализация головного мозга при вирусных и бактериальных менингитах	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Этапы исследования	32
2.2 Характеристика обследованных больных	34
2.3 Сроки наблюдения	36
2.4 Методы исследования.....	37
2.4.1 Клинико-неврологический мониторинг больных вирусными и бактериальными в остром периоде и периоде реконвалесценции	37
2.4.2 Клинико-неврологический мониторинг больных бактериальными менингитами в остром периоде и периоде реконвалесценции	44
2.4.3 Нейровизуализационное исследование	51
2.4.4 Оценка церебральной гемодинамики	52
2.4.5 Нейрофункциональное исследование головного мозга.....	52
2.4.5.1 Исследование акустических стволовых вызванных потенциалов.....	53
2.4.5.2 Исследование зрительных вызванных потенциалов.....	54
2.4.6 Офтальмологические методы исследования.....	54
2.4.6.1 Определение остроты зрения, периметрия и исследование глазного дна	54
2.4.6.2 Визуализация зрительного нерва с помощью оптической когерентной томографии	55
2.4.7 Шкалы и опросники, использованные в клиническом исследовании	56
2.4.8 Статистические методы исследования	57

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Результаты обследования больных вирусными менингитами	58
3.1.1 Клинико-неврологическая симптоматика больных вирусными менингитами в отдаленный период реконвалесценции в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения острого заболевания.....	58
3.1.2 Результаты нейровизуализации головного мозга больных вирусными менингитами в острый период заболевания	64
3.1.3 Особенности церебральной гемодинамики у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции	68
3.1.4 Результаты нейроофтальмологического исследования больных вирусными менингитами в период реконвалесценции.....	76
3.1.4.1 Результаты традиционного офтальмологического обследования больных вирусными менингитами в период реконвалесценции	76
3.1.4.2 Результаты кинетической и статической периметрии больных вирусными менингитами в период реконвалесценции.....	78
3.1.4.3 Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции	80
3.1.4.4 Результаты зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции	84
3.1.5 Результаты исследования акустических стволовых вызванных потенциалов больных вирусными менингитами в период реконвалесценции	89
3.1.6 Клинические наблюдения	93
3.2 Результаты обследования больных бактериальными менингитами.....	103
3.2.1 Клинико-неврологическая симптоматика больных бактериальными менингитами в отдаленный период реконвалесценции в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения острого заболевания.....	103
3.2.2 Результаты нейровизуализации головного мозга больных бактериальными менингитами в острый период заболевания.....	110
3.2.3 Особенности церебральной гемодинамики у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции	117
3.2.4 Результаты нейроофтальмологического исследования больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции	126
3.2.4.1 Результаты традиционного офтальмологического обследования больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции.....	126

3.2.4.2 Результаты кинетической и статической периметрии больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции	128
3.2.4.3 Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции.....	131
3.2.4.4 Результаты зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции	134
3.2.5 Результаты исследования акустических стволовых вызванных потенциалов больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции	139
3.2.6 Клинические наблюдения	142
3.3 Сравнительная характеристика результатов обследования больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	153
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ежегодно в мире регистрируется около 2,8 миллионов случаев менингита (данные Всемирной организации здравоохранения). Высокая летальность (по литературным данным от 6 до 10%) и риск инвалидизирующих осложнений до 30%, приводящими к потере трудоспособности, являются актуальными проблемами современной медицины (GBD Meningitis Collaborators, 2016).

По результатам многочисленных исследований основными осложнениями менингитов являются нейросенсорная тугоухость 5-9%; различные неврологические осложнения: церебрастения, гидроцефалия, эписиндром, двигательные нарушения, вегетативные синдромы; и зрительные расстройства (Цементис С.А., 2005). Преобладание в клинической картине больных менингитами в период реконвалесценции общемозговых нарушений требует топической диагностики и контроля функциональной активности как стволовых и корковых отделов мозга, так и черепных нервов (Скрипченко Н.В., 2015).

Ранний период восстановления центральной нервной системы составляет 3 месяца (Трошин В.Д. и др., 2006). Что требует тщательного наблюдения и обследования пациентов в данном периоде для своевременной диагностики и лечения диагностированных осложнений менингитов.

Диагностика осложнений менингитов преимущественно основана на рутинных методах исследования: клинических и некоторых инструментальных методов, таких как оценка неврологического статуса, осмотр офтальмолога, отоларинголога субъективных жалобах пациента, нейровизуализационные (компьютерная томография), электроэнцефалография, но практически не применяются современные нейрососудистые (транскраниальная ультразвуковая диагностика), нейроофтальмологические (оптическая когерентная томография,

периметрия), и нейрофункциональные (вызванные потенциалы) методы исследования (Команцев В.Н., 2013; Скрипченко Н.В., 2015).

Указанные методы являются перспективными, позволяют уточнить характер поражения нервной системы в различные периоды заболевания, в том числе в ранний период реконвалесценции больных менингитами (Войтенков В.Б. и др., 2016).

Таким образом, высокий риск осложнений вирусных и бактериальных менингитов, проблема их своевременной диагностики, а также грамотное ведение пациентов на амбулаторном и стационарном этапе в раннем восстановительном периоде с применением современных методов обследования представляется актуальным в настоящее время.

Степень научной разработанности темы исследования

В основе данной работы лежат результаты исследований, которые показали, что одним из ведущих звеньев в патогенезе поздних осложнений менингитов являются гемодинамические изменения каротидного бассейна, что приводит к развитию неврологических осложнений из-за сниженной перфузии мозга (Войтенков В.Б., Карташев А.В., 2013; Команцев В.Н., 2013).

По мнению ряда исследователей, у больных менингитами из неврологической симптоматики преобладает церебрастенический синдром (Исаков В.А., 2013; Мартынова Г.П. и др., 2013; Зиновьева Л.Н., Иванов И.В., 2014).

В литературе есть работы о влиянии изменения каротидного кровотока и зрительных функций с убедительным снижением светочувствительности (Бань Е.В. и др., 2015).

Среди исследователей зрительных функций, есть мнение авторов о «запаздывании» изменений на глазном дне у больных бактериальными менингитами (Радзиховский Б.Л., 1957; Росин Ю.А., 2004). Однако в работах не оценено нейроофтальмологическое состояние больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

В работах В.Б. Войтенкова, А.В. Карташова (2013), обнаружено изменение нервной проводимости на уровне ствола головного мозга у больных вирусными менингитами и энцефалитами. Другие авторы регистрируют нейросенсорную тугоухость у 5-9% больных бактериальными менингитами (Robertson A. et al., 2014; Balestri R. et al., 2018).

Однако остаются неизученными степень вовлечения сосудов головного мозга, а также взаимосвязь нейрососудистых, нейроофтальмологических, нейровизуализационных изменений у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции. На восполнение указанных пробелов направлено настоящее исследование.

Цель исследования

Комплексная клиническая, нейрофункциональная и нейрососудистая характеристика последствий поражения центральной нервной системы у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Задачи исследования

1. Провести клиническую характеристику степени выраженности неврологического дефицита у больных менингитами в период реконвалесценции.
2. Изучить гемодинамические изменения головного мозга у больных энтеровирусными менингитами и бактериальными менингитами различной этиологии в период реконвалесценции.
3. Оценить нейроофтальмологические параметры у пациентов энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции.
4. Определить изменения показателей акустических стволовых вызванных потенциалов у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.
5. Выявить взаимосвязь клинических, нейрососудистых, нейроофтальмологических, нейрофункциональных, нейровизуализационных изменений и определить прогностически значимые параметры в диагностике

резидуальных явлений у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Научная новизна работы

Изучены особенности гемодинамики в сосудах головного мозга у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Исследованы офтальмологические изменения больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции с определением морфометрических (оптическая когерентная томография) и нейрофункциональных (периметрия, зрительные вызванные потенциалы, электроретинография) параметров зрительного нерва.

Изучена взаимосвязь морфометрического и нейрофункционального состояния зрительного нерва больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Установлена зависимость параметров акустических стволовых вызванных потенциалов от органических изменений вещества головного мозга по данным РКТ и МРТ.

Теоретическая значимость работы

Результаты исследования гемодинамических, нейрофункциональных и нейроофтальмологических изменений головного мозга у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции углубляют представление роли патогенетических процессов в развитии осложнений менингитов. Полученные данные позволяют развивать область патофизиологии нейроинфекционных процессов и указывают на необходимость дальнейшего изучения диагностического потенциала современных нейрососудистых, нейрофункциональных и нейроофтальмологических методов исследования с целью выявления функциональной и органической патологии у больных вирусными и бактериальными менингитами.

Практическая значимость работы

Установленные гемодинамические, нейрофункциональные, нейроофтальмологические и органические нарушения головного мозга у больных менингитами в период реконвалесценции обосновывают необходимость проведения комплексного обследования в рамках диспансеризации с целью предупреждения формирования осложнений в остром и резидуальном периоде и своевременного их лечения.

Применяемые методы обоснованы с точки зрения патофизиологии интратекальных процессов, не инвазивны и позволяют диагностировать осложнения вирусных и бактериальных менингитов, как в условиях амбулатории, так и стационара.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность полученных в ходе исследования результатов диссертационного исследования обусловлена достаточностью выборки пациентов, включенных в исследование и ее репрезентативностью, объемом проанализированного материала, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Исследование опиралось на концепцию о наличии взаимосвязи между ликвородинамикой и гемодинамикой (Монро - Келли), а также различные концепции о наличии взаимосвязи ишемии органа зрения и поражением сосудов каротидно-вертебрального бассейна (Гайтон А.К., Холл Дж.Э., 2008; Иванов А.Ю., 2011; Бань Е.В. и др., 2015). Изучение состояния сосудов головного мозга, нейроофтальмологических, нейрофункциональных и нейровизуализационных показателей головного мозга, проводилось на основе анализа клинико-функциональных данных обследуемых пациентов, полученных с использованием современных инструментальных методов диагностики, а также статистической обработке с использованием

стандартных методик современной медстатистики. В ходе работы был подвергнут анализу достаточный объем отечественной и зарубежной литературы.

Основные результаты работы представлены на: Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2015); VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра» (Великий Новгород, 2016);

Диссертация апробирована на межкафедральном совещании кафедр: инфекционных болезней, дерматовенерологии, пропедевтики внутренних болезней, неврологии и нейрохирургии, терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №2 от 12 мая 2021 года).

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1,2,3,7 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных вирусными и бактериальными менингитами в отдаленный период реконвалесценции с высокой частотой регистрировались различные неврологические осложнения (63,2% и 77,6% при серозных и гнойных менингитах соответственно) с преобладанием церебрастенического синдрома.

2. Гемодинамические нарушения у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции сопровождались увеличением тонуса сосудов головного мозга (явления вазоспазма по данным ТТС) у 100% больных энтеровирусными и 100% бактериальными менингитами.

Скоростные показатели средней мозговой артерии у больных вирусными и бактериальными менингитами коррелируют со степенью выраженности головных болей в период реконвалесценции по шкале ВАШ (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) и церебрастенического синдрома (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$).

3. Изменения морфометрических показателей (по данным ОКТ) зрительного нерва у больных энтеровирусными (90%) и менингококковыми менингитами (50%). коррелируют с диагностированными застойными явлениями на глазном дне в остром периоде у больных вирусными (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) и бактериальными (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) менингитами.

Фоточувствительность (по данным периметрии) снижается у 90% энтеровирусными и у 80% менингококковыми менингитами независимо от изменений глазного дна у больных вирусными и бактериальными менингитами в острый период и период реконвалесценции.

Функции нервной проводимости зрительного нерва (по данным ЗВП и ЭРГ) у больных вирусными и бактериальными менингитами сохранены.

4. При гнойных менингитах грубые нарушения слуха по периферическому типу (по данным АСВП) и нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне в период реконвалесценции коррелировали с нейровизуализацией менингоэнцефалита (по данным МРТ головного мозга). При энтеровирусных менингитах нарушение проводимости на медуллопонтинном уровне коррелирует с ликворокистозными изменениями головного мозга (по данным МРТ).

5. Полученные результаты корреляционного анализа позволяют рекомендовать нейрососудистые, нейроофтальмологические, нейрофункциональные и нейровизуализационные методы исследования в комплексной диагностике остаточных явлений (синдрома церебрастении) у больных вирусными и бактериальными менингитами в периоде реконвалесценции.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы инфекционного отделения ГБУ РО КБ им. Н.А. Семашко г. Рязани и используются для проведения лекционных и практических занятий на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (акт внедрения от 2016).

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в 26 печатных работах, в том числе 2 статьи в журналах Scopus и 3-х журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК Минобрнауки России.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 284 источника, из них 142 отечественных и 142 зарубежных авторов. Иллюстративный материал содержит 30 таблиц и 54 рисунка.

Личный вклад автора

Автором лично проанализированы последние литературные данные по данной проблеме. С участием автора сформулирована концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка материала.

Лично автором организовано и осуществлено ведение первичной документации по исследованию: подписание добровольного информированного согласия, осмотр пациентов вирусными и бактериальными менингитами и пациентов из контрольной группы. Автором организованы нейроофтальмологические, гемодинамические, нейровизуализационные и нейрофункциональные исследования. Полученные данные занесены в протокол проведения исследования, а затем в базу данных с дальнейшей статистической обработкой и анализом результатов. Сформулированы выводы и определены практические рекомендации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинико-неврологические осложнения вирусных и бактериальных менингитов

Известно, что у 30% больных, перенесших вирусный и бактериальный менингиты, выявляются различные осложнения и формируются остаточные явления, диагностика которых не всегда своевременна [34, 40, 41, 118, 252].

Симптоматика осложнений у больных вирусными и бактериальными менингитами может сохраняться от 3-х до 6-ти месяцев и приводить в последующем к инвалидизации пациентов. В связи с чем больные менингитом должны наблюдаться у невролога в течении 2-х и более лет после выписки из стационара [41, 67, 109, 121, 129, 131, 141].

Осложнения менингитов классифицируют по времени возникновения симптомов на: острые (первые сутки заболевания) и отдаленные, которые, в свою очередь, дифференцируют на отсроченные (возникшие во время пребывания в стационаре) и поздние (симптомы которых диагностируются после выписки из стационара на протяжении всего восстановительного периода) [111, 135, 204, 261].

Последствия бактериальных менингитов разнообразны по характеру неврологической симптоматики и выраженности дефекта. Неврологические осложнения наблюдаются в среднем у 10–30% лиц, перенесших бактериальный менингит [142]. Острые осложнения бактериальных менингитов развиваются в 1-й или на 2-й день после госпитализации больного и обусловлены резким нарушением функции головного мозга [78, 113, 252]. Причиной такого нарушения является комплекс факторов: интоксикация продуктами жизнедеятельности возбудителей менингита, воспалительная реакция организма и поражение ткани головного мозга. Патофизиологические процессы, лежащие в основе осложнений бактериального менингита, включают: отек мозга,

повышение ВЧД, изменение церебрального кровотока, нарушение его ауторегуляции и снижение перфузионного давления [13, 113, 138, 186, 204, 209, 247, 248, 271, 283].

Ранние неврологические осложнения бактериального менингита включают эпилептический синдром, который наблюдается у 20–50% больных бактериальным менингитом [59, 61, 135, 199, 252, 261]. Судороги могут быть генерализованными (вследствие повышенного ВЧД или раздражающего действия на ткань мозга воспалительного процесса) или парциальными (вследствие повышенного ВЧД, венозного или артериального инфаркта мозга) [59, 61]. Кроме того, к ранним осложнениям бактериальных менингитов относят артериальные или венозные тромбозы, субдуральный выпот, венрикулит, абсцедирование головного мозга, гидроцефалию у 30% больных (чаще у новорожденных), а также поражение черепных нервов, из которых чаще повреждается преддверно-улитковый нерв с клиникой нейросенсорной тугоухости у 5–9% взрослых больных и у 10–30% детей больных бактериальными менингитами [39, 135, 191, 199, 252, 259].

К поздним осложнениям гнойных менингитов относят резидуальный очаговый неврологический дефект, эпилепсию, нейросенсорную тугоухость, деменцию, астенический синдром. Очаговая неврологическая симптоматика возникает вследствие поражения VI, VII, VIII пар черепных нервов либо поражения вещества головного, реже спинного мозга (последствия острых осложнений) двигательных нарушений (от локальных парезов до тетраплегии) [152, 181, 220]. Двигательные нарушения наблюдаются у больных бактериальными менингитами в момент выписки, у 20% из них эти нарушения сохраняются в дальнейшем по истечении 1 года [61, 199, 243, 241]. По данным А.Н. Черемухиной [134] и других исследователей, органическая симптоматика выявляется у 73% больных в возрасте 25–45 лет, перенесших менингококковый менингит [63, 129, 137, 219, 228].

Нейросенсорная тугоухость – наиболее частое позднее осложнение бактериального менингита, наблюдаемое у 5–25% выживших больных [164, 200,

255]. Оно может быть связано не только с поражением самого преддверно-улиткового нерва, но и с повреждением кохлеарного аппарата и часто бывает двусторонним. Слух снижается уже в первые дни заболевания, а его восстановление, если и происходит, то обычно в первые 2 недели [252, 255]. Чаще всего тугоухость развивается при пневмококковом менингите, особенно низком уровне глюкозы и эпилептических припадках [233, 244, 259]. У части больных тугоухость имеет кондуктивный характер и связана со средним отитом [54, 244, 281]. При нарушении слуха необходима аудиологическая оценка и ранняя реабилитация [53, 109, 164, 181, 183].

Эпилепсия, как позднее осложнение бактериального менингита, встречается редко (не более чем у 3–5% больных) [40, 72, 79, 94, 107, 199].

Степень выраженности нарушений когнитивных функций неодинакова у разных больных (от легких форм нарушения познавательной способности у 25%, до более выраженных у 2%, чаще у детей) [227, 229]. Астенический синдром обычно наблюдается в течение 3–12 месяцев после острого периода заболевания [14, 71, 74, 75, 76, 77].

Течение вирусных менингитов обычно благоприятное, с регрессом симптоматики на протяжении 1,5–2 недель. Частыми последствиями вирусных менингитов являются астенический (у 39–48% больных) и гипертензивный синдромы [14, 36, 62, 77, 86, 90]. Последний наблюдается в 20% случаев энтеровирусного менингита. Они обычно регрессируют в течение 6–12 месяцев [54, 208]. Значительно реже встречаются эпилептические припадки, легкая органическая симптоматика (чаще у детей) [2, 48, 61]. Серозные менингиты бактериальной, хламидийной, бруцеллезной, листериозной этиологии могут протекать тяжелее, оставляя в резидуальном периоде очаговую симптоматику, нарушения ликвородинамики, судорожный синдром [8, 22, 52, 82, 113, 245, 262]. Тяжело протекает токсоплазмозный менингит (особенно менингоэнцефалит). Возможны обострения. В случае менингоэнцефалита встречается хроническое течение, возможна разнообразная неврологическая симптоматика (двигательный дефицит, эпилептические припадки, вестибулярно-мозжечковые нарушения и

др.) [159]. К редким поздним осложнениям вирусных менингитов относится церебральный арахноидит [54, 69, 93, 133, 135, 172, 242].

По наблюдениям специалистов, чаще всего больным вирусными и бактериальными менингитами в период выздоровления диагностируется синдром церебрастении с жалобами на головные боли, что может быть обусловлено повышением внутричерепного давления [3, 10, 23, 30, 86, 62, 77, 124, 135, 240, 252, 271]. Неврологическая диагностика осложнений менингитов основана на рутинных методах исследования, таких как оценка неврологического статуса, и субъективных жалобах пациента, но практически не применяются современные нейроофтальмологические, нейровизуализационные и акустические методы исследования.

На сегодняшний день возникает необходимость совершенствования диагностики и лечения поражения центральной нервной системы у больных вирусными и бактериальными менингитами.

1.2 Офтальмологические изменения при серозных и гнойных менингитах

По имеющимся литературным данным, помимо неврологических осложнений вирусных и бактериальных менингитов, выявляются офтальмологические изменения, такие, как застойный диск зрительного нерва, изолированное воспаление сетчатки, метастатический ретинит и дистония сосудов глазного дна [20, 50, 80].

Самым распространенным явлением, по литературным данным, является застойный диск зрительного нерва, возникающий при повышении внутричерепного давления, которое наблюдается при менингитах, объемных образованиях головного мозга (опухоли, гематомы, абсцессы и сосудистые аневризмы), а также процессах, нарушающих циркуляцию ликвора [60, 88, 125]. Изменения на глазном дне, возникающие при внутричерепной гипертензии, обусловлены нарушением венозного оттока из полости черепа и, следовательно, затруднением поступления крови из глазной вены в пещеристый синус [26, 68,

101, 136, 162, 198, 260, 271]. Изолированное воспаление сетчатки при менингитах сопровождается помутнением стекловидного тела [88].

Причиной развития метастатического ретинита является занос возбудителя менингита через центральную артерию сетчатки. На глазном дне обнаруживаются беловато-желтые воспалительные очаги разной величины с нечеткими границами с кровоизлияниями по периферии. Экссудат из очага воспаления проникает в стекловидное тело, и оно мутнеет. В последующем воспалительный процесс распространяется на сосудистую оболочку, напоминая картину метастатического острого гнойного хориоидита [97, 99]. По данным В.Н. Алексеева с соавт. [87] при длительном застойном явлении глазного дна наблюдается атрофия зрительного нерва со снижением зрения, побледнением диска зрительного нерва и сужением артерий сетчатки [60, 88]. При менингитах и менингоэнцефалитах часто обнаруживается измененная форма желтого пятна (в большинстве случаев она принимает вид звезды). Морфологически такая патология полностью обратима в период реконвалесценции [88].

У пациентов с поражением нервной системы менингококковой инфекцией, с последующим развитием менингококкового менингита, обнаруживаются застойные явления и мелкие кровоизлияния в сетчатку [63, 99, 137, 219]. При присоединении гнойного компонента глазное дно имеет признаки дистонии сосудов сетчатки (иногда без изменений) [99, 228]. В случае поражения нервной системы вирусом простого герпеса может наблюдаться не только дистония сосудов глазного дна, но и, в редких случаях, ограничение полей зрения [14, 99, 187, 246]. У большинства пациентов в острый период БМ (бактериального менингита) диск зрительного нерва может оставаться в неизменном состоянии, в 30–40% случаев может наблюдаться венозная ангиопатия, полнокровие вен сетчатки и начальный застой в капиллярной системе глазного дна [73, 101]. При менингите полнокровие сосудов часто бывает единственным проявлением этой болезни на глазном дне. Необходимо учитывать то, что повышенное кровенаполнение встречается даже в здоровых глазах [15, 20, 69, 88]. Зачастую единственным проявлением менингита является изменение цвета сосочка

зрительного нерва. Диагноз «гиперемия сосочка» может свидетельствовать о более серьезной патологии [80, 99]. Когда мы говорим о гиперемии, то необходимо сравнивать состояние обоих глаз, так как можно с большей уверенностью говорить о застойных явлениях диска зрительного нерва, если была отмечена разница при сравнении дна левого и правого глаза [20, 99].

При офтальмоскопии у больных вирусными менингитами в остром периоде могут диагностироваться застойные диски зрительного нерва [51, 97, 140, 146]. Исследователи связывают эти явления с повышением внутричерепного давления в остром периоде вирусного менингита [51, 97, 140, 146]. Однако диспансерное наблюдение больных вирусными менингитами, как правило, не включает динамическое наблюдение за изменениями зрительных функций [97, 140].

Учитывая имеющиеся литературные данные об изменениях на глазном дне при вирусных и бактериальных менингитах, можно говорить о гемодинамических и структурных изменениях зрительного нерва больных. Кардинальные особенности многих расстройств центральной нервной системы можно идентифицировать с помощью детального обследования глазного дна [50, 51, 60, 80]. Тем не менее, при простом офтальмоскопическом исследовании порой трудно дифференцировать изменения на глазном дне даже опытным специалистам [20, 69, 80, 88]. На сегодняшний день существует множество высокочувствительных неинвазивных методов исследования сенсорных систем позволяющие выявлять стертые и подострые формы офтальмологической патологии такие как зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), электроретинография (ЭРГ), статическая, динамическая периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) [281].

Существенный вклад в развитие нейроофтальмологической диагностики вносит применение современного метода – оптической когерентной томографии [80, 50, 140, 194]. ОКТ позволяет детально изучить морфологические изменения слоя нервных волокон, а также оценить количественные параметры диска [50, 51, 60, 80, 140]. На сегодняшний день в мировой практике оптическая когерентная томография активно применяется при таких неврологических состояниях как

идиопатическая внутричерепная гипертензия, оптический неврит, отек диска зрительного нерва, опухоли гипофиза и различные атаксии [176, 194, 216, 237, 276]. Имеются единичные работы исследования ОКТ сетчатки при таком нейроинфекционном заболевании как рассеянный склероз [73, 167, 237]. В нескольких зарубежных работах по исследованию идиопатического отека зрительного нерва с помощью ОКТ говорится о влиянии предшествующей нейроинфекционной патологии на зрительный нерв [167, 188, 201, 210, 272]. Однако подобные работы при вирусных и бактериальных менингитах в период реконвалесценции отсутствуют.

Вопрос отражения последствий нейроинфекционного процесса (вирусного и бактериального менингита) на состояние зрительного нерва и побудил нас к проведению настоящего исследования с применением современных нейроофтальмологических методов исследования: оптической когерентной томографии, статической и динамической периметрии, зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии [140].

1.3 Состояние церебральной гемодинамики при вирусных и бактериальных менингитах

Первые упоминания о взаимосвязи нейрогенной регуляции в кровоснабжении головного мозга и ликвородинамической системой появились в конце XIX века. Так, Роем и Шеррингтоном в 1890 году было установлено наличие регуляции мозгового кровотока. Исследователями с начала XX века доказана нейрогенная регуляция мозгового кровотока [15]. Сосуды головного мозга обеспечиваются преимущественно адренергической иннервацией. Кроме адренергической иннервации в сонных и позвоночных артериях головного мозга имеется холинергические рецепторы, участвующие в сужении и расширении иннервируемых сосудов [21, 91, 94, 130]. Регуляция сосудов головного мозга представлена двумя типами: первый – обеспечивает независимость уровня мозгового кровотока через мозг в целом от величины системного артериального

давления, то есть имеет место ауторегуляция мозгового кровотока; второй – локальные сосудистые реакции мозговых сосудов, связанные с функциональным состоянием ткани мозга [4, 73, 189, 272]. Доказано тесное влияние центральной гемодинамики и функциональной деятельности мозга. Так активация структур головного мозга вызывает усиление мозгового кровотока, что обеспечивается нейрогенным механизмом. Также на мозговой кровоток влияют метаболиты и неорганические ионы, накапливающиеся в тканях, что обеспечивается ионно-метаболической регуляцией [3, 13, 21, 138].

Важным аспектом состояния гемодинамики мозга является наличие взаимосвязи между объемом и давлением жидких сред (крови и ЦСЖ) в цереброспинальном пространстве, поскольку от этого зависит кровоснабжение мозга. Еще в начале XX века исследователями доказана тесная взаимосвязь кровоснабжения головного мозга с системой ликвородинамики [21, 73, 122, 126]. Изменение объема церебральных сосудов активной природы (сосудодвигательные реакции артерии и вен) и пассивного происхождения (рост кровенаполнения головного мозга при повышении давления в системе верхней поллой вены) вызывают перетоки ликвора, как в пределах полости черепа, так и между полостями черепа и позвоночника. Так обеспечивается единая многокомпонентная структурно-функциональная система в краниоспинальной полости, которая включает в себя сосудистый объем полости черепа и объем, заполненный ЦСЖ, и соотношения давлений в них. Вследствие ограниченной пропускной способности ликворопроводящих путей головного мозга, тесная взаимосвязь внутричерепных объемов и давлений жидких сред в полости черепа на прямую влияет на сосуды головного мозга, что обусловлено не только гемоциркуляцией, но и ликвородинамическими факторами [24, 73, 89, 102].

Доктрина Монро-Келли хорошо описывает взаимодействие внутричерепных объёмов. В черепе нет свободных пространств. Все внутреннее пространство черепа разделено между тремя компонентами – это вещество мозга, кровь, находящаяся в кровеносных сосудах и ликвор в ликворных пространствах. Если объём мозга увеличивается, из черепа вытесняется ликвор и сдавливаются

кровеносные сосуды (преимущественно венозная сеть). Это перераспределение внутричерепного пространства позволяет мозгу не погибнуть. Но практически сразу начинает повышаться внутричерепное давление [13, 91, 110, 132]. Допустимая граница подъёма внутричерепного давления – это 20 mmHg. Это давление равно среднему давлению в капиллярах. Дальнейшее повышение внутричерепного давления приводит к сдавливанию части капилляров, что повлечет за собой гибель нейронов. Можно представить распределение объёма черепа в норме так (Рисунок 1).

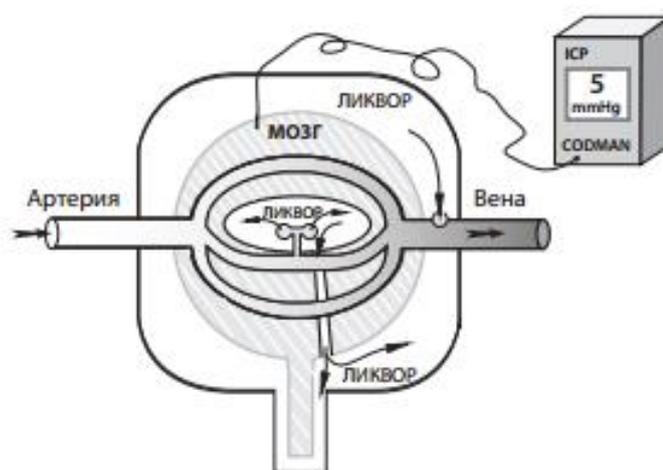


Рисунок 1 – Схема распределения объема черепа в норме (по данным И.А. Савина, А.С. Горячева, 2016) [106].

Формирование дополнительного патологического объёма в виде отёка приведет к повышению внутричерепного давления, нарушению кровоснабжения мозга и ликвороциркуляции (Рисунок 2).

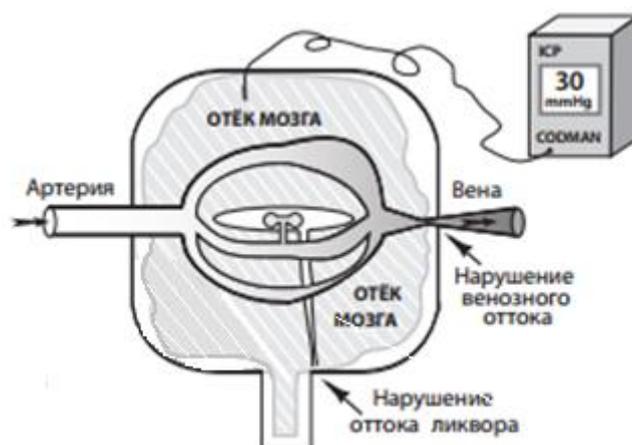


Рисунок 2 – Схема распределения объема черепа при повышении внутричерепного давления (по данным И.А. Савина, А.С. Горячева, 2016) [106].

Изучению церебральной гемодинамики при менингитах посвящено относительно небольшое число работ. Доказано, что у детей в остром периоде серьезных менингитов выявляются признаки нарушения сосудистого тонуса в виде гипертонического и атонического типов реоэнцефалограммы. В ходе исследований авторы не выявили зависимости тяжести течения и исходов менингитов с нарушениями венозного оттока [24, 30, 136]. Однако другими исследователями с помощью эхопультсографии установлена связь нарушений мозгового кровотока с ликворным давлением у детей с вирусными менингитами [65, 66, 115]. Среди взрослых больных вирусными и бактериальными менингитами таких исследований не проводилось.

При ангиографическом исследовании церебральных сосудов у больных с бактериальными ГМ было выявлено как сужение, так и расширение артерий основания мозга и их кортикальных ветвей, что говорит о диффузном нарушении кровоснабжения головного мозга [146]. Исследователи описывают возможности магнитно-резонансной ангиографии при вирусных менингитах, с помощью которой можно оценить тонус магистральных сосудов, выявить турбулентность кровотока, ретроградный кровоток по артериям [143, 180, 189, 223]. По мнению ряда авторов, основной причиной снижения мозгового кровотока при менингитах является внутричерепная гипертензия [29, 151, 223, 266].

Другими исследователями доказана роль церебральной дисциркуляции в формировании последствий менингитов. Так, S.M. Shu с соавт. [237] обнаружили зависимость неврологического исхода у детей, перенесших бактериальные менингиты, от величины мозгового перфузионного давления. Установлена прямая связь нарушения мозгового кровотока с образованием инфарктов головного мозга с длительно сохраняющимся неврологическим дефицитом в исходе заболевания [152, 200, 220, 230].

Ранее для изучения состояния мозгового кровотока традиционно применялись реоэнцефалография, эхопультсография и ангиография, однако данные методы исследования имеют существенные недостатки. Так, на показатели реоэнцефалограммы существенное влияние оказывает экстракраниальный кровоток [12, 29, 30]. Метод эхопультсографии также позволяет судить о мозговом кровотоке лишь косвенно на основании оценки пульсовых колебаний сосудистой стенки [32, 158]. Церебральная ангиография и радиоизотопные методы являются инвазивными исследованиями, которые противопоказаны при тяжелом состоянии больных и не могут быть использованы для динамического наблюдения [12, 18]. В последние годы для изучения мозгового кровотока применяется ультразвуковой метод исследования мозгового кровотока – ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС) артерий Виллизиева круга и вен Розенталя. Сочетая в себе неинвазивность, высокую точность, возможность многократного повторного исследования, УЗТС позволяет определить линейную скорость систолического и диастолического кровотока в артериях и венах основания мозга, оценить величину гидравлического сопротивления сосудов микроциркуляторного русла [16, 20]. Отличительным преимуществом данного метода является возможность динамического исследования изменений мозгового кровотока в ходе проведения различных функциональных нагрузок, что дает информацию о реактивности церебральных сосудов, состоянии механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [25, 104, 169, 264].

Доказана высокоинформативность применения УЗТС сосудов головного мозга при нейрососудистой патологии и черепно-мозговой травме [43, 84, 170, 271]. Получение объективной информации о функциональном состоянии церебральной гемодинамики представляет большую практическую ценность, прежде всего, для оценки степени нарушения регуляции мозгового кровообращения и проведения патогенетической терапии различных цереброваскулярных заболеваний [101, 158, 227]. Исследование доплерографических показателей при нейроинфекционных поражениях у взрослых показало повышение линейной скорости кровотока у этих больных в острой фазе заболевания [31, 199]. При раннем нейросифилисе исследователями обнаружены дисциркуляторные расстройства, а также изменения реакции сосудов на функциональные нагрузки [147, 250]. Имеются единичные работы по изучению ТКДС (транскраниального дуплексного сканирования) у детей при энцефалитах, вирусных и бактериальных менингитах [67, 100, 105, 121]. Б.У. Наурызбаева с соавт. [69] обнаруживают изменения сосудистого тонуса на УЗТС головного мозга в течение 1 года у детей с перенесенными вирусными менингитами. Учитывая имеющиеся литературные данные о существенных изменениях интрацеребрального гомеостаза при острых нейроинфекциях, можно предполагать о значительном участии церебральной гемодинамики в различных осложнениях со стороны ЦНС при менингитах и энцефалитах.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что оценка состояния церебральной гемодинамики существенно дополняет клиническую характеристику больного, помогает в уточнении диагноза и оценке степени тяжести поражения ЦНС. Однако в доступной литературе недостаточно освещена целесообразность и значимость применения УЗТС при вирусных и бактериальных менингитах у взрослых.

Некоторые авторы отмечают важность использование ультразвукового исследования сосудов головного мозга при оценке эффективности проводимой терапии [36, 169]. Метод УЗТС позволяет, благодаря неинвазивности и безопасности, проводить динамическое наблюдение за больными вирусными и

бактериальными менингитами как в остром, так и в катамнестическом периоде заболевания.

Анализ литературы свидетельствует о том, что состояние церебральной гемодинамики определяется многими факторами, в том числе преморбидным статусом, компенсаторными возможностями кровотока и др., и отражает патогенетическую сущность происходящих интратекальных процессов. Однако их роль в генезе поздних осложнений менингитов недостаточно изучена, что открывает перспективы научных исследований и может быть основой для разработки новой патогенетической терапии.

1.4 Нейрофункциональное состояние головного мозга при вирусных и бактериальных менингитах (акустические стволовые вызванные потенциалы и зрительные вызванные потенциалы)

Одними из основных нейрофизиологических методик являются вызванные потенциалы (ВП). Их классифицируют на акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) [16, 155, 222, 182].

При менингитах ВП исследовались достаточно редко. Конкретно АСВП чаще применяются у детей и новорожденных, с целью выявления такого осложнения, как глухота [11, 53, 54]. Производится последовательная моноуральная звуковая стимуляция при АСВП, регистрируется 5 потенциалов – I, II, III, IV, V (слуховой нерв, слуховые ядра ствола, верхний оливарный комплекс, латеральный лемниск, нижние бугры четверохолмия) [16].

В частности, для раннего выявления глухоты при менингитах показателем становятся данные АСВП при регистрации исчезновения I пика [11, 53]. Результаты успешного анализа АСВП у детей ранних лет получены и при менингите, возбудителем которого является гемофильная палочка. Исследования показали, что у 43,5% больных не было изменений от нормы. Другие 43,5% – больные со снижением амплитуды, исчезновением I пика или повышением его

латентности более чем на 2 мс – указывает на поражение периферического отдела слухового анализатора (предположительно нейропатия слухового нерва). У 17,4% больных – замедление проводимости по стволу головного мозга (повышение межпикового интервала свыше 4,5 мс) [53, 54].

Метод вызванных потенциалов, в том числе акустических, достаточно редко применяют для диагностики осложнений бактериальных менингитов. По литературным данным, АСВП при менингитах применяют у новорожденных чаще всего для обнаружения факторов риска глухоты [11]. Похожие данные об эффективности АСВП у детей первого года жизни получены и при менингите, вызванном гемофильной палочкой [83]. При этом одной из частых причин приобретенной сенсоневральной тугоухости является бактериальный менингит [177, 265]. По данным различных авторов, потеря слуха после перенесенного гнойного менингита встречается в 6–37 %, а полная глухота приблизительно в 5% случаев [186]. Соответственно, по данным литературы, до 60–90% глухоты, приобретенной после овладения речью у детей, связаны с бактериальным менингитом [193].

АСВП при гнойных менингитах является чувствительным методом регистрации вызванных потенциалов в контроле функционального состояния стволовых структур мозга. Улучшение параметров АСВП в динамике инфекционного процесса указывает на то, что возникающие нарушения проводимости по стволу мозга и снижение активности слуховых нервов носят преходящий характер и, вероятно, обусловлены отеком головного мозга [54, 202].

Использование АСВП при нейроинфекционном поражении ЦНС позволяет проконтролировать состояние функциональной активности стволовых структур головного мозга, так как являются значимым индикатором распространенности поражения и степени выраженности при энцефалитах и наличия осложненного течения менингитов. Для качественной оценки состояния функции различных звеньев нервной системы на различных уровнях при нейроинфекциях у детей обязательным является использование комплекса нейрофизиологических

методов, включая ЭЭГ, ЭНМГ, вызванные потенциалы мозга [11, 53, 150, 175, 202, 258, 272].

Данные зрительных вызванных потенциалов при нейроинфекциях, по мнению некоторых авторов, большую ценность представляют у больных с преимущественным поражением зрительного тракта. В частности, с их помощью выявляется снижение функциональной активности нейронов зрительной коры при микст-инфекции клещевого энцефалита с болезнью Лайма [8, 11].

При менингитах ЗВП исследовались достаточно редко. Описаны единичные зарубежные работы с применением ЗВП у больных менингитами различной этиологии, в которых говорится об информативности данных ЗВП в диагностике нарушений со стороны зрительной коры, особенно при криптококковом менингите [114, 272]. Исследователи В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, В.Б. Войтенков [53, 54] в своих работах отмечают наиболее значимые изменения ЗВП при энцефалитах у детей, менингиты редко дают нарушения со стороны зрительного анализатора. С.В. Крыжановская с соавт. [117] описывают нарушения зрительной афферентации на ЗВП у больных хроническим герпетическим энцефалитом. Исследования Р.К. Мауга с соавт. [281] показали снижение электрофизиологических функций зрительного нерва по данным ЗВП при туберкулезном менингите.

В литературе есть единичные описания применения акустических стволовых вызванных потенциалов и зрительных вызванных потенциалов у больных вирусными и бактериальными менингитами, однако исследований, где исследование вызванных потенциалов у больных с нейроинфекциями применялось мультимодально, в доступном объеме литературы обнаружить не удалось. Методы АСВП и ЗВП, позволяющие выявить нарушения функциональной активности стволовых структур головного мозга, редко применяются на практике в диагностике осложнений менингитов, хотя малая инвазивность и высокая чувствительность метода могли бы позволить оценить динамику и прогноз функциональных нарушений при данном заболевании.

1.5 Нейровизуализация головного мозга при вирусных и бактериальных менингитах

К методам нейровизуализации головного мозга у больных менингитами относят компьютерную (рентгеновскую) томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). В исследованиях Л.Н. Мазанковой с соавт. [70] с помощью нейровизуализации головного мозга у детей больных бактериальными менингитами обнаружен отек головного мозга у 9% пациентов с менингококковой инфекцией, у 7,3% – с пневмококковым менингитом и у 3,6% – с гемофильным менингитом. В 80% случаев структурные изменения головного мозга не обнаружены, у 20% в резидуальном периоде выявлялись церебральные деструктивно-пролиферативные или атрофические изменения различной степени выраженности. Выявлена диссоциация между клиническими и нейровизуализационными показателями и неблагоприятными исходами бактериальных менингитов.

Исследования О. Kastpus с соавт. [220], Y. Kiroglu с соавт. [224] показали преимущество визуализационной картины головного мозга МРТ по сравнению с КТ у пациентов с бактериальными и вирусными менингитами. КТ у взрослых пациентов с бактериальными и вирусными менингитами в остром периоде выявило такие осложнения, как отек головного мозга и гидроцефалия, а с помощью МРТ можно обнаружить такие осложнения менингитов, как субдуральная и эпидуральная эмпиема, венитрикулиты, ишемические очаги, васкулиты, абсцессы головного мозга, энцефалит.

Авторы заявляют о важности применения КТ головного мозга у больных бактериальными менингитами для исключения патологии основания черепа, переломов околоносовых пазух или каменистой кости, а также инфекции внутреннего уха, требующих быстрого оперативного вмешательства. Венография показана при подозрении на тромбоз поперечного и сагиттального синусов [7, 65, 119].

Таким образом, немногочисленные исследования отмечают существенную роль применения нейровизуализации (преимущественно МРТ) головного мозга

для выявления осложнений менингитов, что активно применяется в современной медицине (Стандарт специализированной медицинской помощи больным вирусными и бактериальными менингитами, 2012). Однако комплексных работ по выявлению осложнений менингитов с помощью МРТ головного мозга у взрослых больных вирусными и бактериальными менингитами и сопоставлению с другими методами диагностики в доступном объеме литературы обнаружить не удалось. Что делает актуальной проблему своевременного обнаружения осложнений менингитов с помощью нейровизуализации, сопоставления данных картины МРТ с клиникой последствий вирусных и бактериальных менингитов, офтальмологическим исследованием (стандартным исследованием глазного дна, определением остроты зрения, оценки состояния полей зрения, данных оптической когерентной томографии зрительного нерва) с гемодинамическими параметрами сосудов головного мозга (по данным УЗТС сосудов Виллизиева круга), акустическими и зрительными вызванными потенциалами для четкой дифференцировки функциональных или органических причин поздних осложнений менингитов и грамотно подобранной терапии осложнений менингитов.

Резюме

Таким образом, исходя из обзора литературы, вирусными и бактериальными менингиты нередко приводят к осложнениям и остаточным явлениям позднего периода заболевания [103, 149, 152, 160, 211, 217]. По наблюдениям специалистов, чаще всего у больных вирусными и бактериальными менингитами в период выздоровления диагностируются общемозговые нарушения, которые патогенетически обусловлены повышением внутричерепного давления [3, 221, 236, 260]. Возникает необходимость современной комплексной диагностики остаточных явлений и поздних осложнений менингитов. В настоящее время разработаны новые нейрофункциональные, нейровизуализационные, нейрососудистые методы диагностики осложнений при патогенетически схожих заболеваниях, в том числе и при нейроинфекциях [40, 53, 135, 141, 167, 194, 272].

Изучение мозгового кровотока с помощью УЗТС при вирусных и бактериальных менингитах позволит выявить малейшие изменения гемодинамики, что отразит патогенетическую сущность происходящих интратекальных процессов и поможет понять причины поздних осложнений менингитов [69, 134, 196, 279].

С помощью неинвазивного прицельного исследования зрительного нерва у больных вирусными и бактериальными менингитами с применением ОКТ можно визуализировать морфологические изменения слоя нервных волокон, а также оценить количественные параметры диска, что важно для точной диагностики зрительных нарушений и своевременной их коррекции [140].

Метод АСВП и ЗВП, позволяющие выявить нарушения функциональной активности стволовых и корковых структур головного мозга, редко применяются на практике в диагностике осложнений менингитов, хотя малая инвазивность и высокая чувствительность метода могли бы позволить оценить динамику и прогноз функциональных нарушений при данном заболевании [60, 73, 194].

Также немногочисленные исследования отводят существенную роль применения нейровизуализации (преимущественно МРТ) головного мозга для выявления осложнений менингитов [143, 223, 270]. Однако комплексных работ по выявлению осложнений менингитов с помощью МРТ головного мозга у взрослых больных вирусными и бактериальными менингитами и сопоставлению с другими методами диагностики в доступном объеме литературы обнаружить не удалось. Что делает актуальной проблему своевременного обнаружения осложнений менингитов с помощью нейровизуализации, сопоставления данных картины МРТ с клиникой последствий вирусных и бактериальных менингитов, офтальмологическим исследованием (стандартным исследованием глазного дна, определением остроты зрения, оценки состояния полей зрения, данных оптической когерентной томографии зрительного нерва) с гемодинамическими параметрами сосудов головного мозга (по данным УЗТС сосудов Виллизиева круга), акустических и зрительных вызванных потенциалов для четкой дифференцировки функциональных или органических причин поздних

осложнений менингитов и грамотно подобранной терапии осложнений менингитов. В связи с этим, мы сочли оправданным и целесообразным изучение вышеизложенных проблем.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Этапы исследования

Дизайн нашего исследования выполнялся согласно рекомендациям Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) для обсервационных проспективных открытых когортных исследований [263].

Первый этап скрининга предполагал выявление потенциально включаемых пациентов с диагностированными вирусными и бактериальными менингитами, поступившими в инфекционное отделение ГБУ РО "ОКБ им. Н.А. Семашко" (г. Рязань). Обследуемые сопоставлялись по критериям включения и исключения, проводилась беседа с разъяснением цели исследования пациентов. Больные, а также пробанды из группы контроля подписали добровольное информированное согласие (одобрено ЛЭКом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 01.12.2016г.). Отказалось 5 потенциальных пациентов.

Второй этап обследования включал общеклиническое обследование согласно клиническим рекомендациям при вирусных и бактериальных менингитах Министерства Здравоохранения Российской Федерации (2015) Больным проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр, анализировались результаты исследования ликвородиагностики, магнитно-резонансной томографии головного мозга (по показаниям), результатов обследования узких специалистов: окулиста, невролога, отоларинголога по показаниям. На втором этапе исключались пациенты, умершие от осложнений вирусного и бактериального менингита (3 бактериальными, 2 вирусными менингитами).

Третий этап тестирование включал в себя обследование, согласно поставленным целям и задачам: дважды заполнение визуально-аналоговой шкалы ВАШ (первый и последний день пребывания в стационаре).

На четвертом этапе, пациентам вирусными и бактериальными менингитами в течении 3-х месяцев после выписки из стационара, а также добровольцам составляющим группу контроля, согласно целям и задачам проводилось однократное обследование ДЗН с помощью периметрии, ОКТ (с предварительным осмотром окулиста), зрительные вызванные потенциалы, электроретинография, транскраниальное триплексное сканирование артерий и вен головного мозга, акустические стволовые вызванные потенциалы (Рисунок 3).

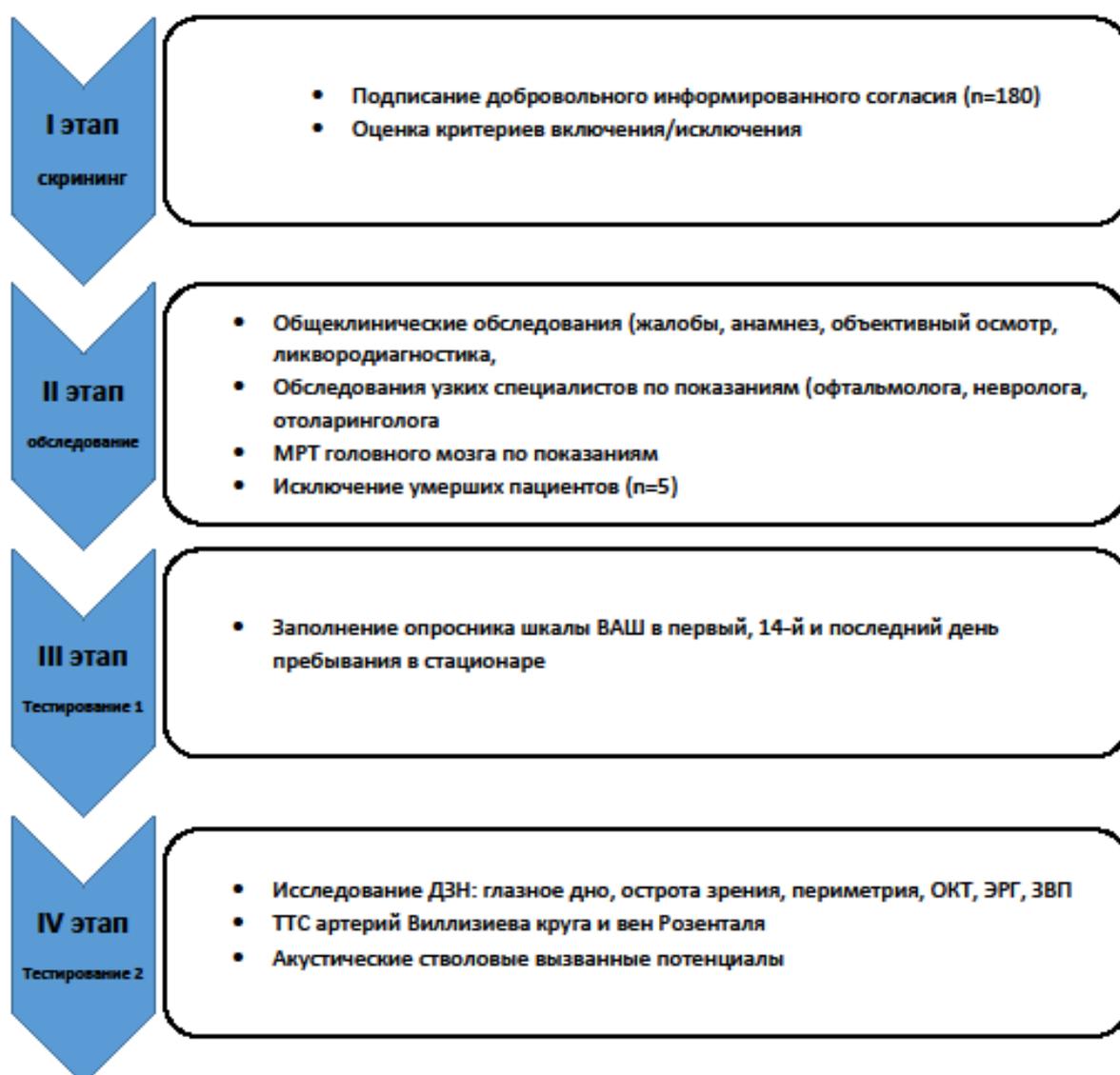


Рисунок 3 – Схема дизайна и этапов исследования.

2.2 Характеристика обследованных больных

Исследования проводились у 175 человек, из которых 155 пациента (106 с вирусными, 49 с бактериальными) менингитами, пролечившихся в 7 инфекционном отделении ГБУ РО «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» (главный врач Сорокина Л.Ю.).

Пациенты по этиологии были разделены на две группы. I группу составили 106 больных вирусными менингитами (57 мужчин, 49 женщин), II - 49 больных бактериальными менингитами (25 мужчин, 24 женщины).

В группы больных не включались больные туберкулезными менингитами, пациенты с летальными исходами, также не включались больные, имеющие до возникновения менингита неврологическую, оториноларингологическую и окулярную патологию.

III контрольную группу (20 человек (13 мужчин, 7 женщин) составили лица, сопоставимые по возрасту с пациентами I и II групп, не имеющие в анамнезе менингитов, неврологической и окулярной патологии.

Возраст во всех группах колебался от 18 до 82 лет и в среднем составил 33,5 года в I группе, 45,8 лет – во II группе исследования и 36,1 лет – в контрольной группе (Рисунок 4, 5, 6).

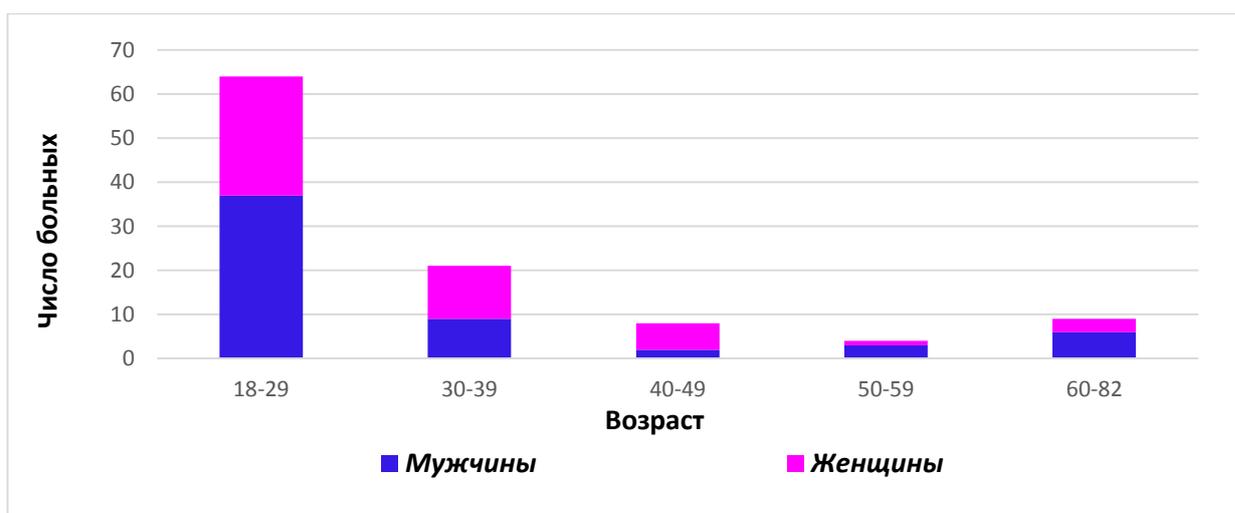


Рисунок 4 – Распределение больных по возрасту и полу в I группе (вирусные менингиты).

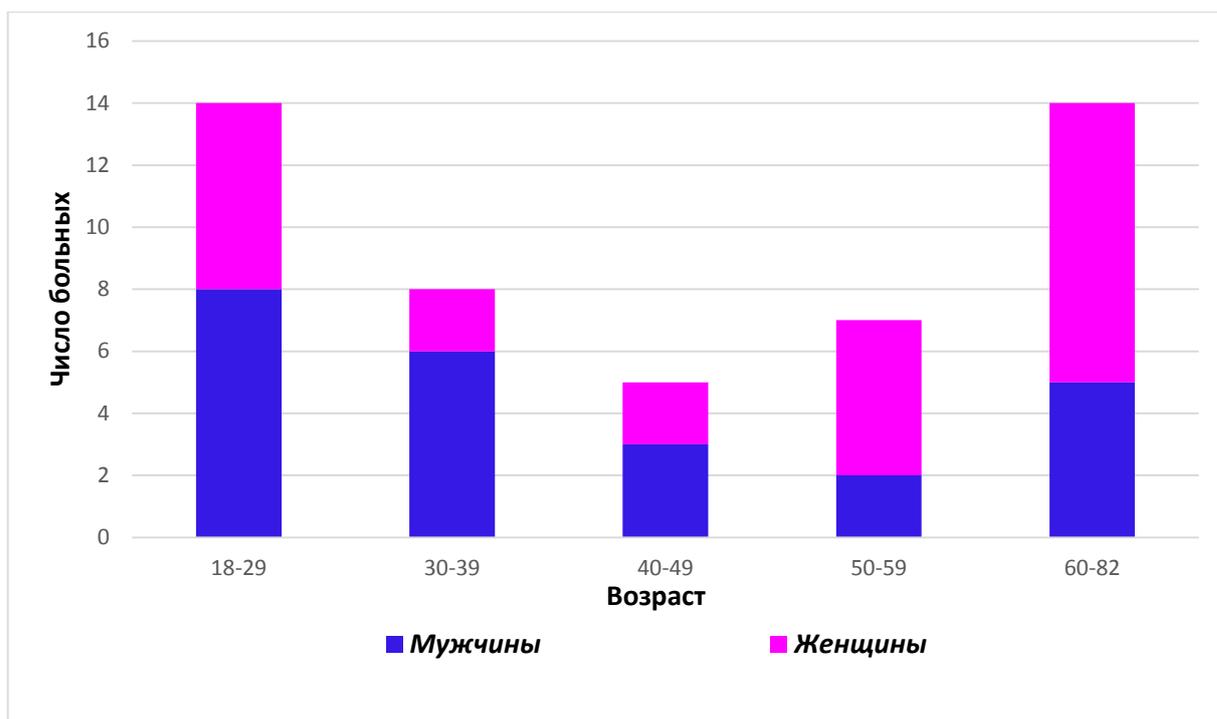


Рисунок 5 – Распределение больных по возрасту и полу во II группе (бактериальные менингиты).

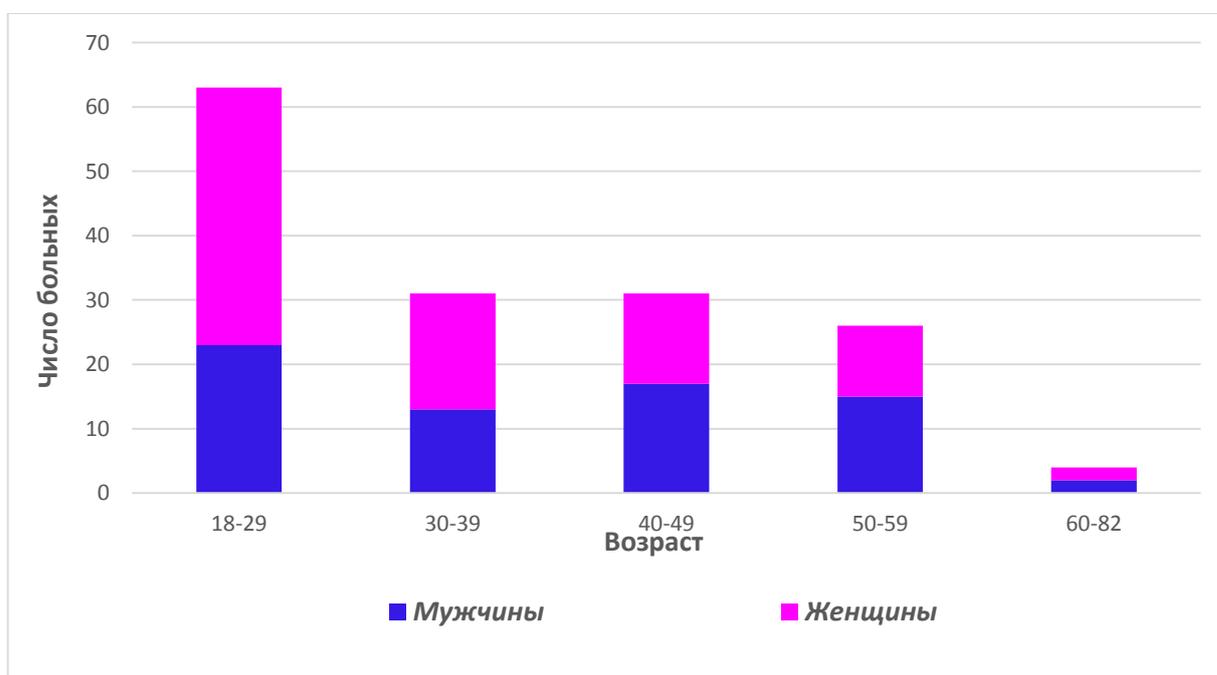


Рисунок 6 – Распределение больных по возрасту и полу в III (контрольной) группе.

Во всех трех исследуемых группах преобладали пациенты в возрасте 18–29 лет: в I группе – 64 человек (60,4%), в III группе (40,7%), во II группе преобладали пациенты в возрасте 18–29 лет – 14 человек (29,2%) и в возрасте 60–76 лет – 14 человек (29,2%).

Распределение больных по полу в исследуемых группах представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по полу в исследуемых группах

Пол	Исследуемые группы		
	I группа (вирусные менингиты) n=106	II группа (бактериальные менингиты) n=49	III группа (контрольная группа) n=20
Мужчины	57 (53,8%)	25 (51 %)	13 (65%)
Женщины	49 (46,2%)	24 (49%)	7 (35%)

В I и III исследуемых группах преобладали мужчины: в I группе – 57 человек (53,8%), в III группе – 85 человек (54,9%). Во II группе мужчин 25 (51%) и женщин 24 (49%).

Таким образом, проведенный анализ полученных данных указывает на сопоставимость обследуемых больных вирусными и бактериальными менингитами, и пациентов контрольной группы по возрастным и половым характеристикам.

2.3 Сроки наблюдения

Катамнестическое наблюдение за больными длилось в течение 3-х месяцев после дебюта инфекции. Пациенты наблюдались с первого дня поступления в стационар. Во время наблюдения и лечения в стационаре инфекционного отделения пациенты обследовались в полном объеме стандартных протоколов.

Далее, после выписки из стационара пациенты наблюдались нами в рамках дизайна исследования до 110 дня от начала заболевания менингитами.

2.4 Методы исследования

Всем исследуемым пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование с момента их поступления в инфекционное отделение ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко» и включало клиническое наблюдение за больными с проведением нейровизуализации головного мозга в течение острого периода с последующим катamnестическим наблюдением в течении 1–3 месяцев. В период реконвалесценции (в течение 3-х месяцев с момента выписки из стационара) пациентам проводилась комплексная оценка: жалоб, наличия неврологической симптоматики, параметров церебральной гемодинамики, результатов функционального обследования (акустических стволовых и зрительных вызванных потенциалов) и результатов офтальмологического исследования.

2.4.1 Клинико-неврологический мониторинг больных вирусными и бактериальными в остром периоде и периоде реконвалесценции

Диагноз вирусный менингит выставлялся на основании клинико–эпидемиологических и лабораторных данных (на основании стандартных протоколов). Этиологическая верификация осуществлялась серологическими и вирусологическими методами.

В оценке тяжести состояния больных мы руководствовались степенью выраженности основных синдромов (менингеального, интоксикационного, общемозговых проявлений, внутричерепной гипертензии), развитием или угрозой развития опасных для жизни осложнений типа отека – набухания головного мозга (ОНГМ) или инфекционно – токсического шока (ИТШ) [40, 63, 141].

Тяжелые формы менингитов характеризовались, как правило, острым или бурным началом, тяжелым состоянием в разгаре болезни, резкой интоксикацией, менингеальным синдромом, церебральной гипертензией с выраженными общемозговыми проявлениями и развитием осложнений – отека-набухания головного мозга. Вирусные менингиты протекали относительно благоприятно, в 85,9% (91) случаев были средней тяжести, в 8,5% (9) легкой и только в 5,7% (6) случаях отмечено тяжелое течение заболевания. Основные симптомы проявления инфекции в остром состоянии серозных менингитов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Симптомы общей интоксикации и основные неврологические проявления при вирусных менингитах в зависимости от тяжести

Параметры		Тяжесть течения вирусных менингитов					
		Легкое течение n=9		Среднетяжелое течение n=91		Тяжелое течение n=6	
		n	Процентное соотношение	n	Процентное соотношение	n	Процентное соотношение
Общемозговые симптомы	высокая Т 38-40°С	1	11,1%	21	23,1%	2	33,3%
	слабость	5	55,6%	80	87,9%	5	83,3%
	сна нарушения	3	33,3%	51	56%	4	66,7%
	мышечные, суставные боли	5	55,6%	51	56%	4	66,7%
	голов боли	9	100%	90	98,9%	6	100%
	светобоязнь	7	77,8%	88	96,7%	6	100%
	боль в глазных яблоках	4	44,4%	85	93,4%	6	100%
	тошнота	5	55,6%	85	93,4%	6	100%
	рвота	2	22,2%	46	50,5%	4	66,7%
	гиперестезия	0	0%	2	2,2%	2	33,3%
Менингеальные симптомы	ригидность затылочных мышц	6	66,7%	89	97,8%	6	100%
	с-м Кернига	3	33,3%	56	61,5%	5	83,3%
	с-м Брудзинского	0	0%	0	0%	0	0%

Продолжение таблицы 2							
Нарушение сознания сопор –кома I		0	0%	0	0%	2	33,3%
Нарушение сознания Кома II-III		0	0	0	0	1	16,7%
интеллектуально-мнестические нарушения		0	0%	1	3,3%	1	16,7%
ОНГМ I-II степени		0	0%	0	0%	2	33,3%
Продолжение таблицы 2							
Очаговые симптомы	снижение брюшных, сухожильных рефлексов	0	0%	5	5,5%	3	50,0%
	пирамидные знаки	0	0%	2	2,2%	2	33,3%
	поражение черепно-мозговых нервов IV-VI пары	0	0%	1	1,1%	1	16,7%
	гемипарез	0	0%	1	1,1%	1	16,7%
	мозжечковые нарушения	0	0%	2	2,2%	0	0
	Генерализованные тонико-клонические судороги	0	0%	0	0%	1	16,7%

Как видно из таблицы 2, общемозговая симптоматика в виде симптомов интоксикации, признаков проявления внутричерепной гипертензии и менингеальные симптомы встречались у больных вирусными менингитами всех степеней тяжести. Однако, признаки нарушения сознания и очаговая неврологическая симптоматика выявлена преимущественно у больных тяжелым течением вирусных менингитов.

Данные анализа ликвора у больных вирусными менингитами в острый период заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные анализа ликвора у больных вирусными менингитами в острый период в зависимости от тяжести

Данные анализа ликвора	Тяжесть течения вирусных менингитов		
	легкое течение (n=9)	среднетяжелое течение (n=91)	тяжелое течение (n=6)
Плеоцитоз (кл/мкл)	94,1±57,7	193,8±215,8	202,8±235,8
Лимфоциты (%)	91,8±6,4	85,1±19,2	76,8±27,5
Нейтрофилы (%)	7,6±6,3	13±17,5	20,5±27,9
Белок (г/л)	0,3±0,3	0,6±1,5	0,9±1,03
Глюкоза ммоль/л	2,4±1,3	3,02±1,2	2,3±0,1
Панди +(каждый + условно принят за 1, - за 0)	0,2±0,4	0,8±0,5	0,7±0,5
Хлориды мкмоль/л	106,7±4,6	104,6±6,3	100,5±2,1

Этиологическая структура вирусных менингитов у исследуемых больных представлена на рисунке 7.

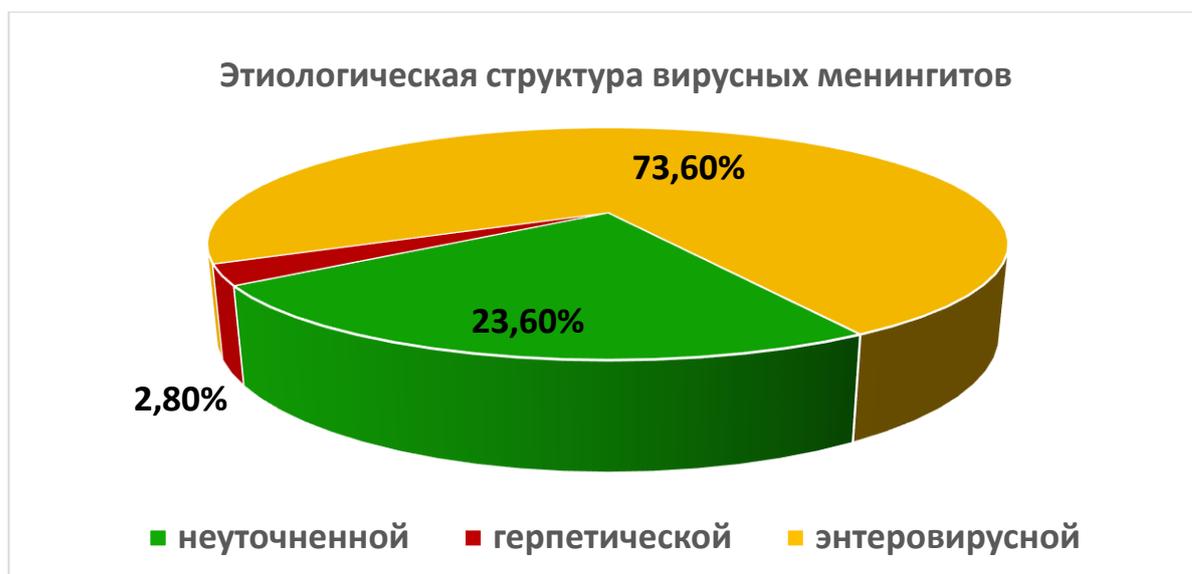


Рисунок 7 – Этиология вирусных менингитов обследованных больных.

У обследуемых больных вирусными менингитами (106 пациентов) преобладали менингиты энтеровирусной этиологии 73,6% – 78 пациентов, далее неуточненной этиологии 23,6% – 25 пациентов и 3 пациента – герпетической. Вирусные менингиты энтеровирусной и неуточненной этиологии протекали относительно благоприятно – преимущественно среднетяжелое течение. В двух случаях герпетического отмечено тяжелое течение инфекционного процесса. Распределение больных по тяжести течения этиологических форм вирусных менингитов представлено на рисунке 8.

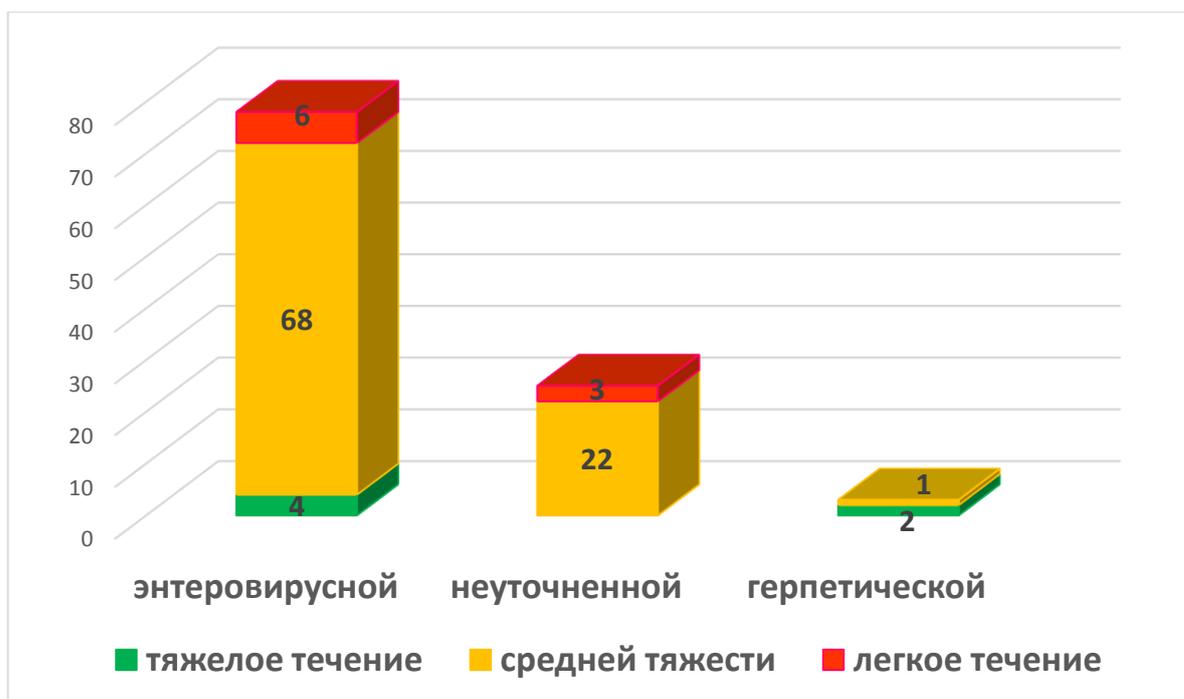


Рисунок 8 – Распределение больных вирусными менингитами по тяжести течения.

Мониторинговая оценка клинико-неврологического состояния пациентов в период реконвалесценции (110 дней после выписки из стационара) включала исследование неврологического статуса в объеме рационального плана обследования для каждого больного по классической схеме с оценкой жалоб, черепно-мозговой иннервации, двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений. При оценке жалоб обращали внимание на выраженность головной боли, связь ее с переменной погоды, сопровождение головных болей тошнотой или рвотой, нарушений сна, головокружения, а также эпизодов впервые выявленного повышения артериального давления.

Клинико-неврологическая симптоматика у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции (Таблица 4) проявлялась головными болями на быструю смену погоды у 50% (53) пациентов, нарушением сна у 32,1% (34) пациентов, головными болями, не связанными с переменной погоды у 18% (19) пациентов, головными болями, сопровождающимися тошнотой у 4,7% (5) пациентов, впервые выявленным повышением артериального давления у 2,8% (3)

пациентов, очаговой неврологической симптоматикой у 2,8% (3) пациентов, головокружением у 1,9% (2) пациентов.

Таблица 4 – Распределение клинико-неврологической симптоматики резидуального периода больных I группы (вирусными менингитами)

Клинико-неврологические симптомы больных I группы (n=106)	Частота встречаемости симптома %(n)
Головные боли (вне зависимости от погоды)	18% (19)
Головные боли на быструю смену погоды	50% (53)
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	4,7% (5)
Нарушения сна	32,1% (34)
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	2,8% (3)
Головокружение (впервые выявленное)	1,9% (2)
Очаговая неврологическая симптоматика	2,8% (3)
Светочувствительность	41,51%(44)
Без жалоб	36,8% (39)

2.4.2 Клинико-неврологический мониторинг больных бактериальными менингитами в остром периоде и периоде реконвалесценции

Диагноз бактериальный менингит выставлялся на основании клинико–эпидемиологических и лабораторных данных (на основании стандартных протоколов). Этиологическая верификация осуществлялась бактериологическим методом. В оценке тяжести состояния больных мы руководствовались степенью выраженности основных синдромов (менингеального, интоксикационного, общемозговых проявлений, внутричерепной гипертензии), развитием или угрозой

развития опасных для жизни осложнений типа отека – набухания головного мозга (ОНГМ) или инфекционно – токсического шока (ИТШ) [40, 63, 129].

Тяжелые формы менингитов характеризовались, как правило, острым или бурным началом, тяжелым состоянием в разгаре болезни, резкой интоксикацией, менингеальным синдромом, церебральной гипертензией с выраженными общемозговыми проявлениями и развитием осложнений – отека-набухания головного мозга.

Бактериальные менингиты в большинстве отнесены к тяжелым 55,1% (27) и среднетяжелым 44,9% (22) формам заболевания. Основные симптомы проявления инфекции в остром состоянии гнойных менингитов представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Симптомы общей интоксикации и основные неврологические проявления при бактериальных менингитах в зависимости от тяжести

Параметры		Тяжесть течения бактериальных менингитов			
		Среднетяжелое течение n=22		Тяжелое течение n=27	
		n	Процентное соотношение	n	Процентное соотношение
Общемозговые симптомы	высокая Т 38-40°С	16	72,7%	27	100%
	слабость	19	86,4%	23	85,2%
	сна нарушения	7	31,8%	12	44,4%
	мышечные, суставные боли	7	31,8%	11	40,7%
	голов боли	20	90,9%	25	92,6%
	светобоязнь	20	90,9%	24	88,9%
	боль в глазных яблоках	20	90,9%	25	92,6%
	тошнота	21	95,5%	26	96,3%
	рвота	16	72,7%	25	92,6%
	гиперестезия	5	22,7%	13	48,2%
Менингеальные симптомы	ригидность затылочных мышц	22	100%	27	100%
	с-м Кернига	18	81,8%	27	100%
	с-м Брудзинского	2	9,1%	13	48,2%
Нарушение сознания сопор-кома I		11	50%	24	88,9%
Нарушение сознания Кома II-III		0	0	13	48,2%

Продолжение таблицы 5					
Интеллектуально-мнестические нарушения	4	18,2%	12	44,4%	
ОНГМ I степени	9	40,9%	10	37%	
ОНГМ II-III степени	0	0%	13	48,2%	
Инфекционно – токсический шок	0	0%	1	3,7%	
Очаговые симптомы	снижение брюшных, сухожильных рефлексов	6	27,3%	18	66,7%
	пирамидные знаки	5	22,7%	15	55,5%
	Поражение черепно-мозговых нервов IV VIII	0	0%	1	3,7%
		1	4,5%	5	18,5%
	гемипарез	0	0%	5	18,5%
	мозжечковые нарушения	0	0%	6	22,2%
	Тонико-клонические генерализованные судороги	0	0%	1	3,7%

Как видно из таблицы 5, общемозговая симптоматика в виде симптомов интоксикации, признаков проявления внутричерепной гипертензии и менингеальные симптомы встречались у больных бактериальными менингитами всех средней и тяжелой степени тяжести. Однако, признаки нарушения сознания и очаговая неврологическая симптоматика выявлена преимущественно у больных тяжелым течением бактериальных менингитов. Основные данные анализа ликвора у больных бактериальными менингитами в острый период заболевания представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Данные анализа ликвора у больных бактериальными менингитами в острый период в зависимости от тяжести

Данные анализа ликвора	Тяжесть течения бактериальных менингитов	
	среднетяжелое течение (n=22)	тяжелое течение (n=27)
Плеоцитоз (кл/мкл)	2498,1*±3854 (*в 9,1%(2) цитоз не поддавался подсчету)	2795,2*±2746 (*в 18,5%(5) цитоз не поддавался подсчету)
Лимфоциты (%)	19,3±23,7	11,9±17,9
Нейтрофилы (%)	79,7±23,7	87±18
Белок (г/л)	1,6±1,1	3,2±2,53
Глюкоза ммоль/л	2,3±1,3	2,6±1,5
Панди +(каждый + условно принят за 1, - за 0)	2,3±1,1	2,5±1,3
Хлориды мкмоль/л	103,2±8,6	108±7,2

Среди бактериальных менингитов установленной этиологии диагностированы 7 пневмококковых, 37 менингококковых, 2 стафилококковых. Часть больных бактериальными менингитами были неуточненной этиологии (3 из

48). Распределение по этиологии бактериальных менингитов представлено на рисунке 9.

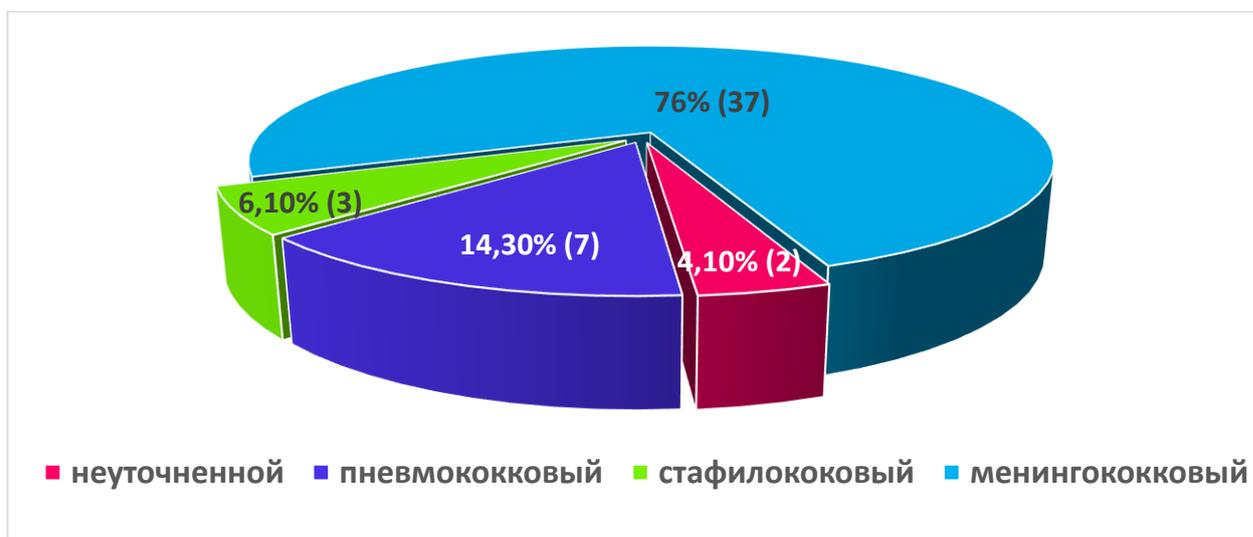


Рисунок 9 – Этиология бактериальных менингитов обследуемых больных.

У больных бактериальными менингитами преимущественно диагностированы тяжелые формы инфекции 54,2% (у 26 пациентов из 48). Все менингиты пневмококковой этиологии протекали тяжело (7 пациентов), среди стафилококковых менингитов 2 из 3 протекали тяжело, менингиты неуточненной этиологии отнесены к среднетяжелым. Среди бактериальных менингитов менингококковой этиологии в 53% (19 пациентов) диагностированы тяжелые формы инфекции (Рисунок 10).

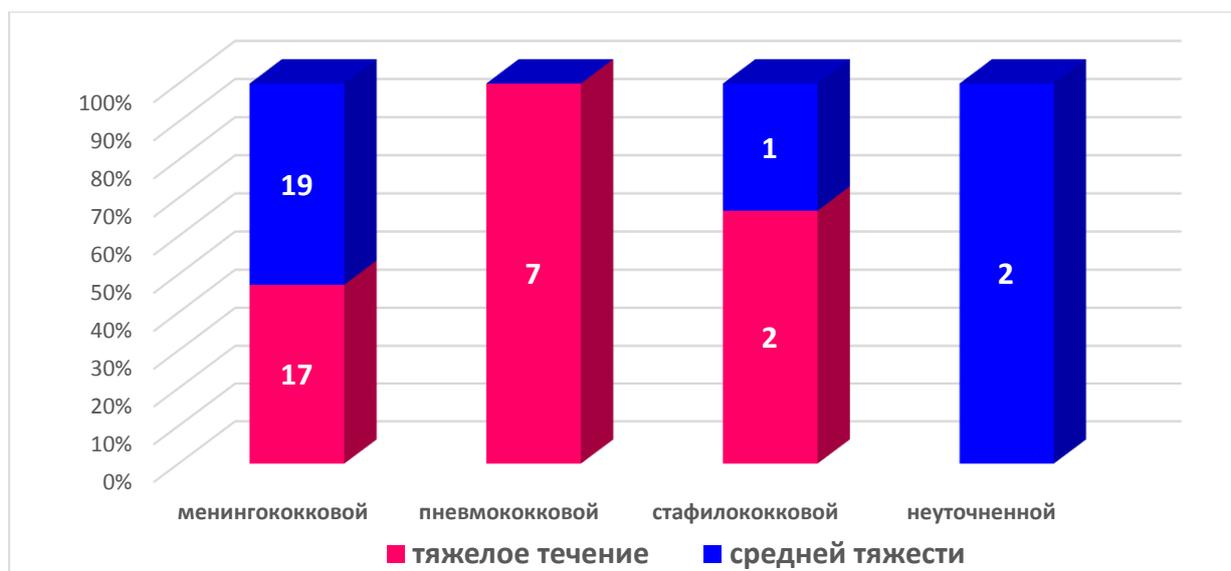


Рисунок 10 – Распределение больных бактериальными менингитами по тяжести течения.

У пациентов с бактериальными менингитами клиничко-неврологическая симптоматика в период реконвалесценции (Таблица 7) проявлялась головными болями на быструю смену погоды у 51,0 % (25) пациентов, нарушением сна у 34,7% (17) пациентов, головными болями не связанными с переменной погоды у 34,7% (17) пациентов, головными болями сопровождающиеся тошнотой у 14,3% (7) пациентов, впервые выявленным повышением артериального давления у 14,3% (7) пациентов, очаговой неврологической симптоматикой у 10,2% (5) пациентов, головокружением у 8,2% (4) пациентов.

Таблица 7 – Распределение клиничко-неврологической симптоматики резидуального периода больных II группы (бактериальными менингитами)

Клиничко-неврологические симптомы больных II группы (n=49)	Частота встречаемости симптомов % (n)
Головные боли (вне зависимости от погоды)	34,7% (17)
Головные боли на быструю смену погоды	51,0 % (25)
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	14,3% (7)

Продолжение таблицы 7	
Нарушения сна	34,7% (17)
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	14,3% (7)
Головокружение (впервые выявленное)	8,2% (4)
Очаговая неврологическая симптоматика	10,2% (5)
Светочувствительность	89,8% (44)
Без жалоб	22,5% (11)

Таким образом, проведенный анализ клинико-неврологического обследования пациентов указывает на высокую частоту проявления неврологической симптоматики в период реконвалесценции у больных вирусными и бактериальными менингитами различной степени тяжести и этиологии острого менингита.

2.4.3 Нейровизуализационное исследование

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется в основном для выявления осложнений менингитов таких как абсцесс, энцефалит, суб-/эпидуральная эмпиема, тромбоз венозных синусов, венитрит [7, 119, 143, 267, 274]. В нашей работе 31 пациенту вирусными (I группа), 29 пациентам бактериальными менингитами (II группа) в остром периоде проводилось МРТ исследование на аппаратах не ниже 1,5 Тесла (1,5Т) в режимах T1, T2 и FLAIR.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга при менингитах нивелируется, поскольку она не дает достаточного представления о структурах головного мозга, однако РКТ применяется для исключения острого нарушения кровообращения (геморрагического инсульта и субарахноидального кровоизлияния), отека головного мозга, патологии костей черепа и ЛОР органов [189, 193, 198]. С этой целью в нашем исследовании 1 пациенту с вирусным и 4

пациентам с бактериальными менингитами проводилась рентгеновская компьютерная томография головного мозга на аппаратах со средней эффективной дозой 2мЗв.

2.4.4 Оценка церебральной гемодинамики

Гемодинамика в сосудах головного мозга оценивалась с помощью транскраниального триплексного сканирования (ТТС) артерий Виллизиева круга с использованием аппарата Toshiba Nemio 580-XG. Транстемпоральным и субокципитальным доступом лоцированы переднемозговые, среднемозговые, заднемозговые, позвоночные артерии, основная артерия и вены Розенталя. При оценке сосудистого русла учитывали скоростные показатели кровотока: пиковая систолическая скорость (ЛСК), средняя скорость кровотока (ССК), индекс сопротивления Гослинга-Рi; а также состояние комплекса медиа-интима, хода сосуда, его диаметр [116, 134].

ТТС артерий Виллизиева круга в наших исследованиях выполнено однократно в период реконвалесценции 22 больным вирусными менингитами и 20 больным бактериальными менингитами.

2.4.5 Нейрофункциональное исследование головного мозга

На сегодняшний день одними из ведущих нейрофункциональных исследований головного мозга являются вызванные потенциалы головного мозга. Вызванные потенциалы (ВП) дают представление о функциональной активности центральной нервной системы и определяют анатомическую локализацию поражения, в том числе, когда еще нет клинических проявлений поражения нервной системы. ВП записывают биоэлектрические сигналы головного мозга с высокочувствительных электродов, зафиксированных на поверхности головы обследуемого. Вызванные потенциалы подразделяются, в зависимости от проводимых стимулов сенсорных систем организма, на: слуховые или

акустические, зрительные и соматосенсорные. Нами проводилось мультимодальное исследование слуховых и зрительных вызванных потенциалов у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

2.4.5.1 Исследование акустических стволовых вызванных потенциалов

Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) применяются для оценки проведения слуховой афферентации по путям ствола головного мозга [11, 16].

В норме ответ АСВП состоит из 7 пиков, пять из которых проявляются наиболее устойчиво. Каждому пику соответствует определенный участок слухового нерва: I пик – дистальная часть слухового нерва (по сути I пик – это потенциал действия слухового нерва); II пик – проксимальная (интракраниальная, но экстрамедулярная) часть слухового нерва и часть кохлеарных ядер; III пик – билатеральный верхний оливарный комплекс; IV пик – восходящие слуховые волокна в ростральной части моста, боковая петля; V пик – нижние бугры четверохолмия; VI пик – медиальное коленчатое ядро; VII пик – дистальная часть слуховой радиации. Пики (волны) VI и VII часто не выделяются в норме, не постоянны и поэтому клинически малополезны. Волны II и IV могут маскироваться другими пиками или быть сниженными по амплитуде. Самыми важными в клиническом плане и более надежными для выделения являются пики I, III и V. Важны не только абсолютные значения латентности этих пиков, но и межпиковые интервалы: I–III, III–V, I–V, при которых устраняется вариабельность, связанная с периферическими нарушениями [16, 32].

Нами проводились исследование АСВП у 25 больных вирусными, 14 больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции и 10 пациентам из контрольной группы. С оценкой латентностей I, III и V волны, а также межпиковых латентностей I–III, III–V, I–V.

2.4.5.2 Исследование зрительных вызванных потенциалов

Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) дает возможность получить объективную информацию о состоянии зрительного нерва, зрительного тракта и коры, а также провести дифференциацию функциональных и органических нарушений. Нами проводилась запись потенциалов с сетчатки (ретины) – электроретинограмма (ЭРГ) с оценкой параметров амплитуды и латентности α - и ν - волн. Также нами проводились зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн с оценкой латентности N75 (проекция генерации конвекситальной области – 17-е поле по Бродману), P100 (генерация в коре стриатума – 17–18 поле) и N145 (генерация проекции области зрительного анализатора, поля 18 и 19), и оценкой амплитуды N75-P100 и P100-N145. ЭРГ и ЗВП на реверсивный шахматный паттерн проводилось 11 пациентам из I группы, 8 пациентам из II группы в период реконвалесценции и 10 пациентам из III группы обследуемых.

2.4.6 Офтальмологические методы исследования

Офтальмологическое обследование пациентов указанных групп включало определение остроты зрения, оценки состояния полей зрения, исследование глазного дна и оптическая когерентная томография зрительного нерва.

2.4.6.1 Определение остроты зрения, периметрия и исследование глазного дна

Традиционное офтальмологическое обследование всех трех групп включало определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности с использованием аппарата Рота, таблиц Сивцева-Головина без коррекции и с коррекцией по общепризнанной методике, прямую и обратную офтальмоскопию с помощью прямого офтальмоскопа в условиях медикаментозного мидриаза. Для оценки состояния поля зрения проводилась компьютерная статистическая и

кинетическая периметрия на анализаторе поля зрения «ОСТОРУС 900» (Швейцария). При исследовании центрального поля зрения применяли программы 07, 32 и LVC статистической периметрии по пороговой стратегии и учитывали: среднюю светочувствительность сетчатки (MS) в децибелах (dB) в целом и по секторам, среднее отклонение или средний дефект (MD) – общую разницу между нормальной светочувствительностью (с учетом возраста) и светочувствительностью сетчатки у данного пациента в dB, квадратный корень от депрессии потерь (вариабельности дефектов, sLV), являющихся мерой отличия поля зрения пациента от нормативного возрастного поля зрения с учетом возможного разброса показателей видимости метки от рефракции, прозрачности сред, возраста и других факторов и отражающей выраженность очаговых периметрических поражений [50, 80, 88].

Исследование глазного дна с помощью прямого офтальмоскопа больным I и II групп проводилось дважды: в острый период болезни и в период катамнестического наблюдения. Исследование остроты зрения, статистическая и кинетическая периметрия проводилась 20 пациентам из I и 10-ти пациентам из II группы только в период реконвалесценции. Так же пациентам III (контрольной) группы проводилось исследование остроты зрения, прямая и обратная офтальмоскопия и компьютерная периметрия с оценкой параметров MS, MD и sLV.

2.4.6.2 Визуализация зрительного нерва с помощью оптической когерентной томографии

Морфометрическое исследование диска зрительного нерва осуществлялось с помощью оптического когерентного томографа, позволяющего визуализировать диски, оценить экскавацию и измерить толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне – нейроретинального пояса (место окончания пигментного эпителия, состоящим из одного слоя нервных окончаний,

составляющих весь массив нервных волокон, входящих в зрительный нерв) [60, 73]. Томография проводилась на оптическом когерентном томографе OCT Stratus (Германия). Оценивались следующие показатели:

1. Vert. Integrated Rim Area (Vol.) – интегральный объем нейроретинального пояска (мм^3);
2. Horiz. Intergated Rim Width (Area) – интегральная площадь нейроретинального пояска (мм^2);
3. Disc Area – площадь диска зрительного нерва (мм^2);
4. Cup Area – площадь экскавации (мм^2);
5. Rim Area – площадь нейроретинального пояска (мм^2);
6. Cup/Disc Area Ratio – соотношение площади диска зрительного нерва к площади экскавации (доля от диаметра диска зрительного нерва выражается десятичной дробью, в норме не превышает 0,46, с возрастом с 30 до 70 лет увеличивается на 0,1);
7. Cup/Disc Horiz. Ratio – соотношение горизонтального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва;
8. Cup/Disc Vert. Ratio – соотношение вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва [140].

Оптическая когерентная томография диска зрительного нерва проведена однократно в контрольной группе (10 пациентов), в I и II группе больных менингитами (по 20 и 10 пациентов в каждой соответственно) в катамнестический период наблюдения.

2.4.7 Шкалы и опросники, использованные в клиническом исследовании

Дизайн нашего исследования выполнялся согласно рекомендациям STROBE для обсервационных проспективных открытых когортных исследований [248]. Оценка болевого синдрома (головных болей) у больных вирусными и бактериальными менингитами проводилась с помощью визуально-аналоговой

шкалы (ВАШ) от 0 до 10 [98, 127]. Оценка по шкале ВАШ проводилась пациентам в день поступления, через две недели от начала заболевания (дня поступления) и в день выписки из стационара. Шкала ВАШ для оценки силы головных болей применялась у всех больных вирусными (106 пациентов) и бактериальными менингитами (48 пациентов).

2.4.8 Статистические методы исследования

Статистический анализ применялся с учетом количественных признаков. Нормальность распределения признака оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнительном анализе двух групп несвязанных совокупностей при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при анализе признака в любом распределении использовался критерий χ^2 Пирсона. В группе сравнения по рекомендациям STROBE, учитывая поперечное исследование когортной группы для выявления связи между признаками нами применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена [250]. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программ Statistica 5.0.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты обследования больных вирусными менингитами

3.1.1 Клинико-неврологическая симптоматика больных вирусными менингитами в отдаленный период реконвалесценции в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения острого заболевания

У больных вирусными менингитами в период реконвалесценции с высокой частотой 63,2% (67) (см. таблицу 4) регистрировались различные неврологические осложнения. Анализ клинико-неврологической симптоматики больных вирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от этиологии менингита показал высокую частоту симптома впервые возникших головных болей на быструю смену погоды во всех этиологических группах 50%: 46 больных менингитами энтеровирусной, 2 герпетической и 5 неуточненной этиологии (Таблица 8). На втором месте во всех этиологических группах встречались жалобы на нарушения сна (впервые возникшая сонливость): у 28 больных энтеровирусной этиологии, 2 герпетической и 4 неуточненной. Далее встречался симптом впервые возникших головных болей (вне зависимости от перемены погоды) у пациентов всех этиологических групп: 16-ти энтеровирусной этиологии, 2-х герпетической и 1-го неуточненной. Очаговая неврологическая симптоматика у больных серозными менингитами наблюдалась у больных двух этиологических групп: 1-го герпетической и 2-х энтеровирусной. Симптом головных болей, сопровождающийся тошнотой, наблюдался только у 5 больных вирусными менингитами энтеровирусной этиологии. Симптомы впервые выявленного повышения артериального давления и головокружения наблюдались у больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии в 3,9% и 2,6% случаев соответственно. Сравнивая частоту возникновения клинико-неврологической симптоматики у больных вирусными менингитами разных

этиологических групп, чаще встречались симптомы головных болей и нарушений сна у больных вирусными менингитами всех этиологических групп (Таблица 8, Рисунок 11).

Таблица 8 – Распределение клинико-неврологической симптоматики у больных I группы (вирусными менингитами) в зависимости от этиологии менингита

Клинико-неврологические симптомы больных I группы (n=106)	Неуточненной этиологии (n=25)		Герпетической этиологии (n=3)		Энтеровирусной этиологии (n=78)		Общее количество пациентов (n=106)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Головные боли (вне зависимости от погоды)	1	4%	2	66,7%	16	20,5%	19	18%
Головные боли на быструю смену погоды	5	20%	2	66,7%	46	59%	53	50%
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	0	0	0	0	5	6,4%	5	4,7%
Нарушения сна	4	16%	2	66,7%	28	36%	34	32,1%
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	0	0	0	0	3	3,9%	3	2,8%
Головокружение (впервые выявленное)	0	0	0	0	2	2,6%	2	1,9%
Очаговая неврологическая симптоматика (выпадение брюшных рефлексов, патологические стопные знаки, гемипарезы)	0	0	1	33,3%	2	2,6%	3	2,8%

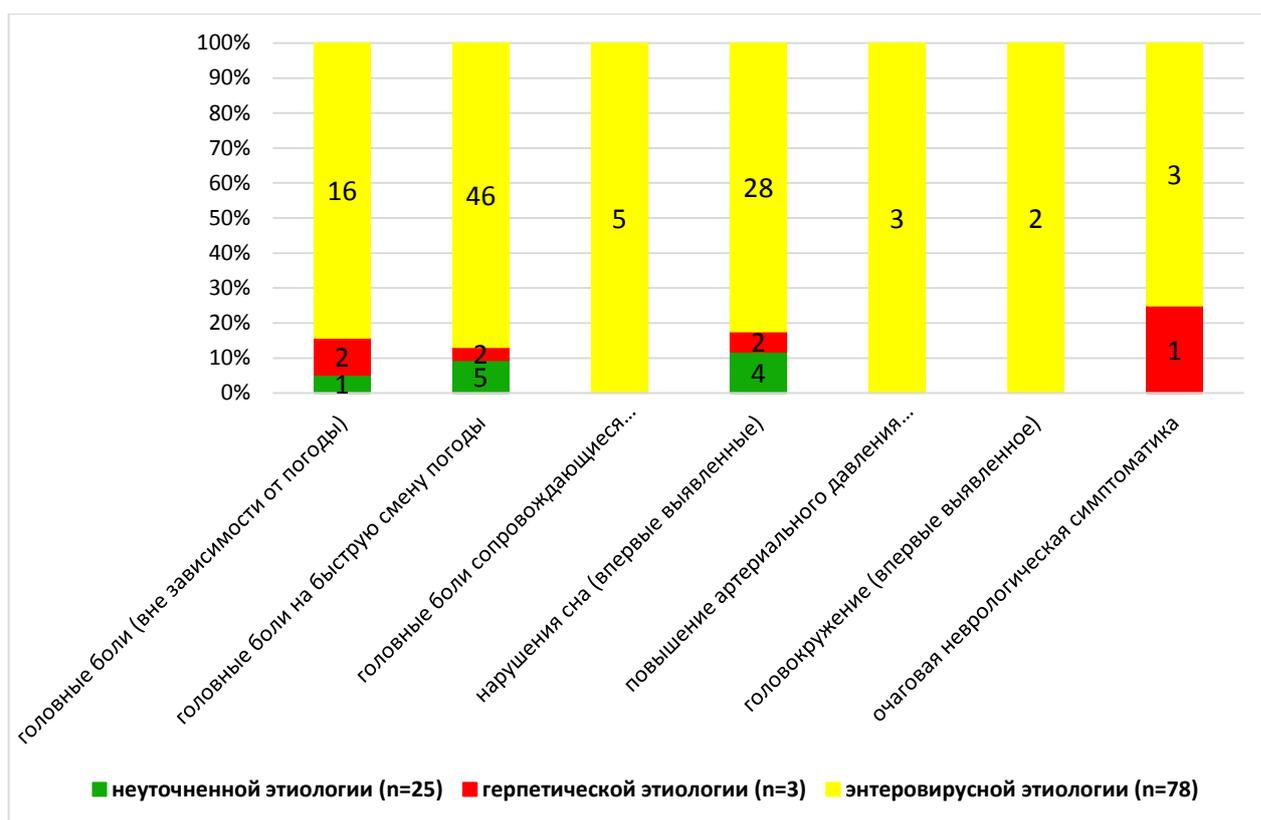


Рисунок 11 – Распределение клинико-неврологической симптоматики у больных вирусными менингитами разных этиологических групп.

Анализ клинико-неврологической симптоматики у больных вирусными менингитами в зависимости от возраста показал высокую частоту головных болей на быструю смену погоды во всех возрастных группах (Таблица 9). На втором месте во всех возрастных группах встречался симптом нарушения сна. Далее в порядке убывания наблюдались головные боли (вне зависимости от погоды) (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение клинико-неврологической симптоматики у больных I группы (вирусными менингитами) в зависимости от возраста

Клинико-неврологические симптомы больных I группы (n=106)	18–29 лет (n=64)		30–39 лет (n=22)		40–49 лет (n=8)		50–59 лет (n=4)		60–69 лет (n=8)		Корреляционная зависимость от возраста	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Коэффициент Спирмена rs	Достоверность (p≤0,01 при rs>0,2; p≤0,05 при rs>0,25)
Головная боль (вне зависимости от погоды)	8	12,5	2	9,1	3	37,5	3	75	3	37,5	0.43	p≤0,01
Головная боль на быструю смену погоды	30	46,9	6	27,3	7	87,5	4	100	6	75	0.34	p≤0,01
Головная боль, сопровождающиеся тошнотой	1	1,6	2	9,1	0	0	1	25	1	12,5	0.51	p≤0,01
Нарушения сна	13	20,3	7	31,8	5	62,5	3	75	6	75	0.44	p≤0,01
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	0	0	0	0	1	12,5	1	25	1	12,5	0.53	p≤0,01

Продолжение таблицы 9												
Головокружение (впервые выявленное)	0	0	1	4,5	0	0	1	25	0	0	0.51	$p \leq 0,01$
Очаговая неврологическая симптоматика	2	3,1	1	4,5	0	0	0	0	1	12,5	0.44	$p \leq 0,01$
Общее количество симптомов	54		19		12		13		18		0,8	$p \leq 0,01$

Остальные клиничко-неврологические симптомы наблюдались у пациентов не во всех возрастных группах. Корреляционный анализ зависимости процента обнаружения клиничко-неврологической симптоматики показал увеличение симптоматики с возрастом пациентов (коэффициент Спирмена 0,8; $p \leq 0,01$).

Анализ зависимости частоты возникновения клиничко-неврологической симптоматики у пациентов вирусными менингитами показал зависимость увеличения симптомов в резидуальном периоде от степени тяжести острого периода (Таблица 10) (коэффициент Спирмена 0,48; $p \leq 0,01$).

Таблица 10 – Распределение клиничко-неврологической симптоматики резидуального периода больных I группы (вирусными менингитами) в зависимости от степени тяжести острого периода заболевания

Клиничко-неврологические симптомы больных I группы (n=106)	Легкое течение (n=9)	Средней степени тяжести (n=91)	Тяжелое течение (n=6)
Головная боль (вне зависимости от погоды)	-	16,5% (15)	66,7% (4)
Головная боль на быструю смену погоды	44,4% (4)	50,6% (46)	50% (3)
Головная боль, сопровождающаяся тошнотой	-	2,2% (2)	50% (3)
Нарушения сна	11,1% (1)	31,9% (29)	66,7% (4)
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	-	3,3% (3)	-
Головокружение (впервые выявленное)	-	1,1% (1)	16,7% (1)
Очаговая неврологическая симптоматика	-	2,2% (2)	16,7% (1)

Таким образом, анализ клинико-неврологической симптоматики у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции показал высокую частоту головных болей на быструю смену погоды 50%. На втором месте диагностировался симптом нарушения сна 32,1% среди всех этиологий и тяжестей течения вирусных менингитов.

Обнаружена прямая связь возникновения клинико-неврологической симптоматики в период реконвалесценции у больных вирусными менингитами в зависимости от возраста пациентов (коэффициент Спирмена 0,8; $p \leq 0,01$).

Частота возникновения клинико-неврологической симптоматики в период реконвалесценции зависела от тяжести течения острого периода вирусного менингита (коэффициент Спирмена 0,48; $p \leq 0,01$).

3.1.2 Результаты нейровизуализации головного мозга больных вирусными менингитами в острый период заболевания

Нейровизуализация головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) не меньше 1,5 Тесла (1,5Т) в режимах T1, T2 и FLAIR и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) на аппаратах со средней эффективной дозой 2 миллизиверт проводилась 31 больному вирусными менингитами (30 пациентам МРТ и 1 пациенту РКТ, средний возраст 34 года). Сравнение проводили с группой 145 пациентов (средний возраст 37 лет) не имеющих в анамнезе перенесенной нейроинфекционной патологии и без очаговой неврологической симптоматики. Нейровизуализационная картина патологии головного мозга регистрировалась у 80,6% (25) больных вирусными менингитами. В большинстве случаев 48,5% (15) у больных вирусными менингитами визуализировались признаки наружной заместительной гидроцефалии. У ряда пациентов регистрировали сопутствующую ЛОР-патологию 16,2% (5), ликворные кисты 16,2% (5) и ишемические проявления в

белом веществе головного мозга 16,2% (5). Основная визуализационная патология головного мозга больных вирусными менингитами представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение нейровизуализационной симптоматики у больных вирусными менингитами

Заключение МРТ/РКТ	Больные вирусными менингитами (n=31)	
	Число	Процент
Патологии не выявлено	6	19,4%
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	5	16,2%
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	2	6,5%
ЛОР-патология сопутствующая (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита)	5	16,2%
Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга	1	3,2%
Ликворные кисты	5	16,2%
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвексимального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	15	48,5%
Наружная и внутренняя гидроцефалия	2	6,5%
Тривентрикулярная гидроцефалия	1	3,2%
Латеральная дислокация (срединных структур) головного мозга	1	3,2%
САК в желудочки г.м.	0	0%
Венозная мальформация	1	3,2%
Аномалия Арнольда Киари (дистофия миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 0,5 см)	1	3,2%

Для выяснения связи между регистрируемой нейровизуализационной патологией головного мозга и возрастом обследуемых в группе больных

вирусными менингитами нами проведен корреляционный анализ с подсчетом коэффициента Спирмена (Таблица 12).

Таблица 12 – Зависимость регистрируемой патологии головного мозга от возраста обследуемых (коэффициент Спирмена)

Заключение МРТ/КТ	Больные вирусными менингитами	
	коэффициент Спирмена >0,36>0,46	достоверность
Патологии не выявлено	0,27	p>0,05
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	0,65	p≤0,01
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	0,33	p>0,05
ЛОР-патология (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита)	0,5	p>0,05
Последствия ЧМТ (постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга)	0,41	p≤0,05
Ликворные кисты	0,18	p>0,05
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвексимального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	0,06	p>0,05
Наружная и внутренняя гидроцефалия	0,5	p≤0,01
Тривентрикулярная гидроцефалия	0,54	p≤0,01
Латеральная дислокация (срединных структур) головного мозга	0,37	p≤0,05
САК в желудочки г.м.	-	-
Венозная мальформация	0,39	p≤0,05
Аномалия Арнольда Киари (дистопия миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 0,5 см)	0,48	p≤0,01

Как видно из таблицы 12, бóльшая часть патологических нейровизуализационных изменений головного мозга обусловлена возрастом, у больных вирусными менингитами. Однако регистрация признаков менингоэнцефалита, ликворных кист, сопутствующей ЛОР-патологии и наружной заместительной гидроцефалии у больных вирусными менингитами не имела корреляционной зависимости от возраста обследуемых.

Таблица 13 – Анализ корреляционной зависимости нейровизуализационной патологии от тяжести вирусного менингита

Заключение МРТ/КТ	Корреляция регистрируемой патологии от тяжести вирусного менингита	
	Коэффициент Спирмена >0,36>0,46	достоверность
Патологии не выявлено	0,25	$p>0,05$
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	0,7	$p\leq 0,01$
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	0,95	$p\leq 0,01$
ЛОР-патология (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита)	0,62	$p\leq 0,01$
Последствия ЧМТ (постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга)	0,8	$p\leq 0,01$
Ликворные кисты	0,62	$p\leq 0,01$
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвекситального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	0,45	$p\leq 0,05$
Наружная и внутренняя гидроцефалия	0,86	$p\leq 0,01$
Тривентрикулярная гидроцефалия	0,80	$p\leq 0,01$

Продолжение таблицы 13		
Латеральная дислокация (срединных структур) головного мозга	0,90	$p \leq 0,01$
САК в желудочки г.м.	0,90	$p \leq 0,01$
Венозная мальформация	0,80	$p \leq 0,01$
Аномалия Арнольда Киари (дистофия миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 0,5 см)	0,80	$p \leq 0,01$

Корреляционный анализ зависимости данных нейровизуализации головного мозга больных вирусными менингитами выявил сильную прямую связь регистрации менингоэнцефалита, ликворных кист и дислокации головного мозга от тяжести вирусного менингита (Таблица 13).

Таким образом, анализ нейровизуализационной патологии головного мозга у больных вирусными менингитами выявил регистрацию признаков менингоэнцефалита, ликворных кист и дислокации головного мозга у больных вирусными менингитами, находящихся в сильной прямой корреляционной зависимости от тяжести менингита (визуализация менингоэнцефалита и латеральной дислокации встречалась только у больных тяжелым течением менингита, ликворные кисты у больных среднетяжёлыми менингитами). Остальная нейровизуализационная патология головного мозга была в четко выраженной прямой корреляционной зависимости от возраста обследуемых в обеих группах.

3.1.3 Особенности церебральной гемодинамики у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Транскраниальное триплексное сканирование (ТТС) артерий Виллизиева круга проводилось 22 пациентам с вирусными менингитами в период реконвалесценции. Возраст пациентов от 21 до 37 лет, средний 27 ± 5 лет.

Этиология менингитов у всех обследуемых была энтеровирусной. Острый период менингитов у обследуемых пациентов протекал со средней тяжестью. Сравнение проводилось с группой контроля 10 человек в возрасте 22–30 лет, средний возраст 24 ± 2 года.

Оценивались следующие показатели:

1. Степень выраженности изменений параметров линейной скорости кровотока (ЛСК), средней скорости кровотока (ССК) и индекса сопротивления (P_i) артерий головного мозга в сравнении с контрольной группой. Вены Розенталя оценивались только по линейной скорости кровотока.

2. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных от силы головных болей по шкале ВАШ в острый период вирусного менингита.

3. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных вирусными менингитами от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период.

4. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных вирусными менингитами в зависимости от возраста.

Анализ показателей транскраниального триплексного сканирования (ТТС) артерий Виллизиева круга у больных вирусным менингитом в период реконвалесценции выявил увеличение скоростных показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и средней скорости кровотока (ССК) артерий основания головного мозга в разной степени у всех обследуемых пациентов 100% (11). Повышение линейных и средних скоростных показателей наблюдалось в переднемозговых артериях в 45,5% (5), в среднемозговых артериях 90,9% (10) ($p \leq 0,01$), в позвоночных артериях 80% (8) ($p \leq 0,05$), основной артерии 62,5% (5 из 8) ($p \leq 0,05$). В заднемозговых артериях отмечается снижение линейной и средней скорости кровотока в 63,6% (7). Линейные скоростные показатели вен Розенталя больных вирусными менингитами в период реконвалесценции свидетельствуют об увеличении их параметров у 100% (11) пациентов в сравнении с группой

контроля ($p \leq 0,01$), что можно интерпретировать, как существенное затруднение венозного оттока.

Результаты линейных и средних скоростей сосудов головного мозга представлены на рисунке 12 и 13 соответственно.

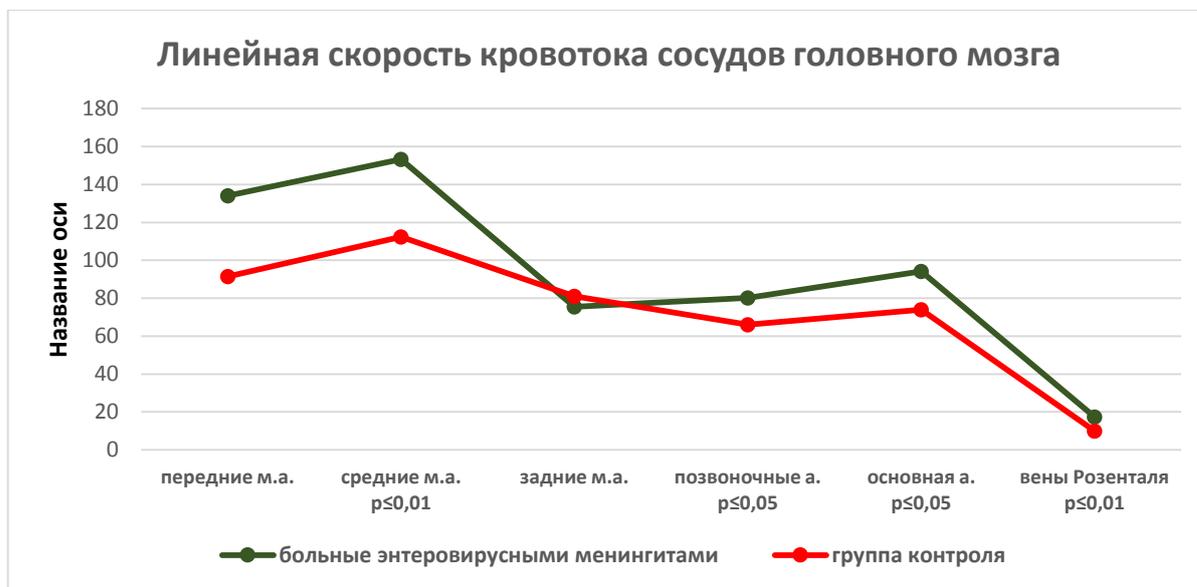


Рисунок 12 – Показатели ЛСК сосудов головного мозга у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля.

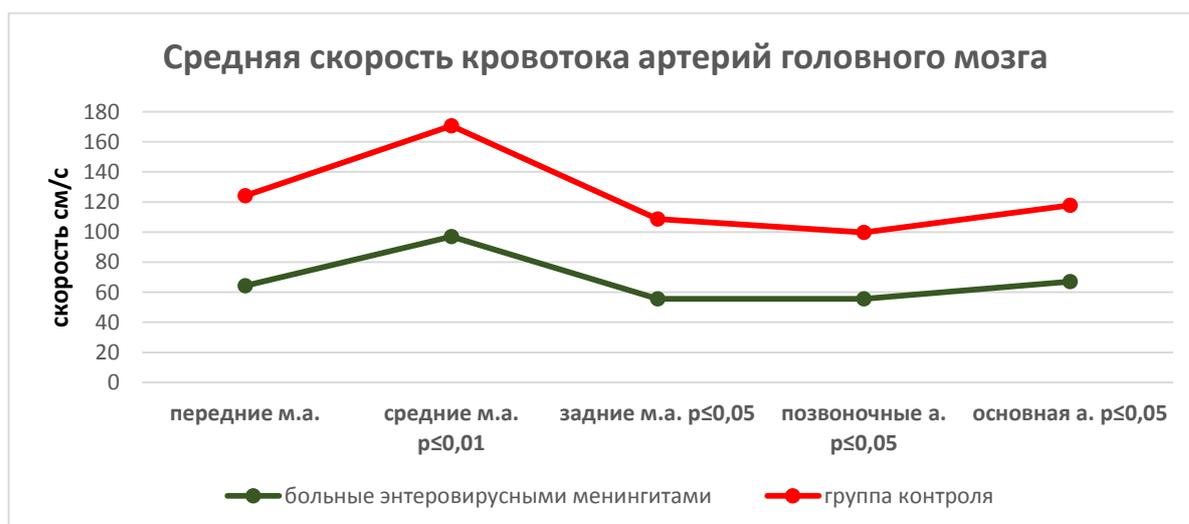


Рисунок 13 – Показатели ССК артерий головного мозга у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля.

Показатели индекса сопротивления (P_i), отражающие состояние сосудистого тонуса, повышались в передних и средних мозговых артериях у 72,7% (16) больных вирусными менингитами в наблюдаемый катамнестический период. Снижение показателей сосудистого тонуса отмечалось в заднемозговых артериях у 72,7% (16 из 22) пациентов, позвоночных артерий у 80% (16 из 20) пациентов ($p \leq 0,05$).

Результаты показателей индекса сопротивления артерий головного мозга представлены на рисунке 14.

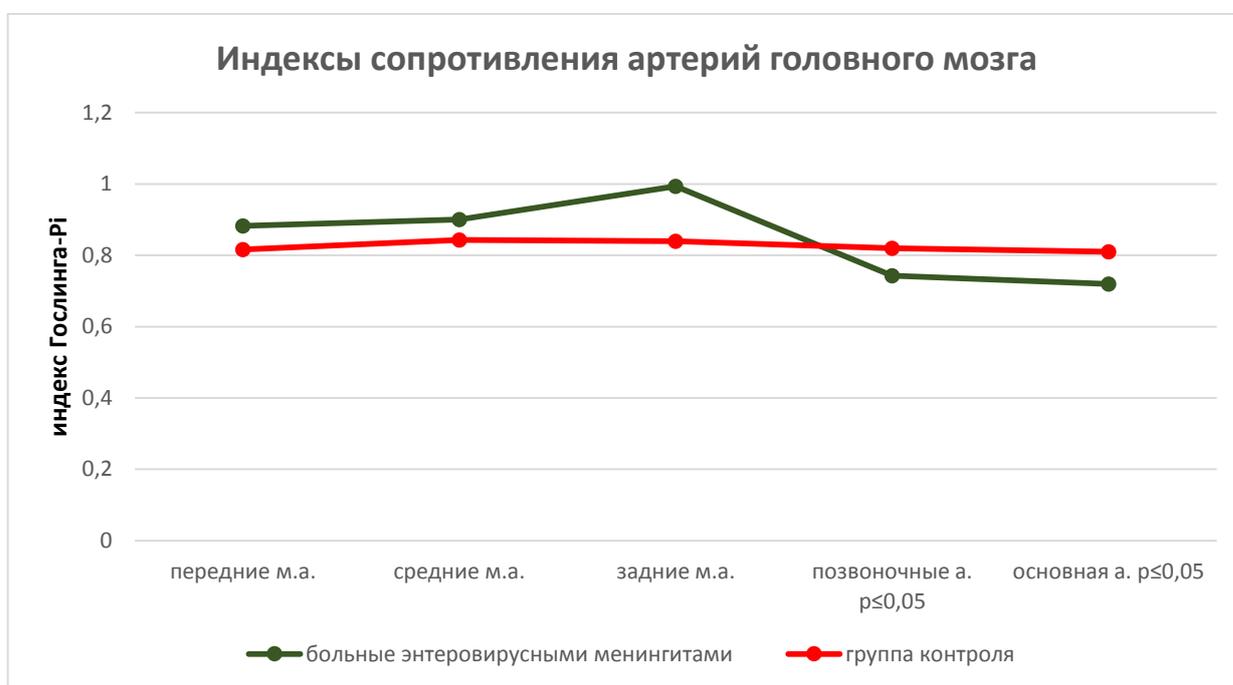


Рисунок 14 – Показатели индексов сопротивления (P_i) артерий головного мозга у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных в период реконвалесценции от силы головных болей по шкале ВАШ в острый период серозного менингита энтеровирусной этиологии выявил слабую обратную корреляционную зависимость показателя индекса сопротивления (P_i) артерий головного мозга от степени выраженности головных болей в острый период. Высокая степень ($p \leq 0,05$) обратной

корреляционной зависимости индекса сопротивления обнаружена в передних и средних мозговых артериях от показателей силы головных болей по шкале ВАШ на момент выписки больных из стационара.

Анализ показателей линейных и средних скоростей артерий и вен головного мозга у больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции от степени выраженности головных болей по шкале ВАШ в острый период, ранний период выздоровления и на момент выписки из стационара корреляционной зависимости не выявил.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС артерий и вен Виллизиева круга больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период выявил прямо пропорциональную зависимость показателей индекса сопротивления сосудов головного мозга и средних скоростей вен Розенталя от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома указанных в таблице 4, с достоверностью $p < 0,05$ по переднемозговым артериям. Схематично зависимость изображена на рисунке 15, 16, 17.

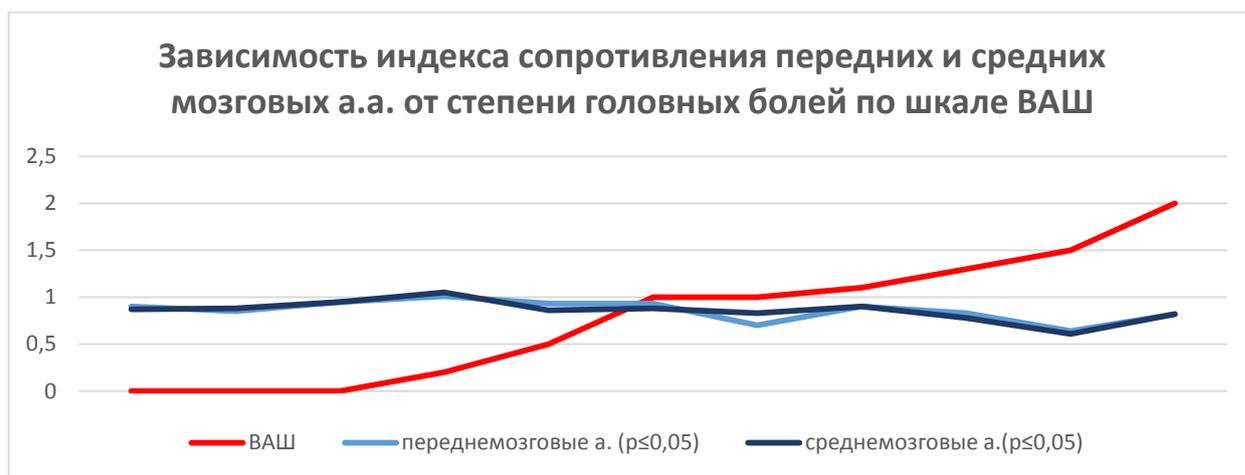


Рисунок 15 – Динамика показателей индекса сопротивления передних и средних мозговых артерий по ТТС больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от степени выраженности головных болей на момент выписки.

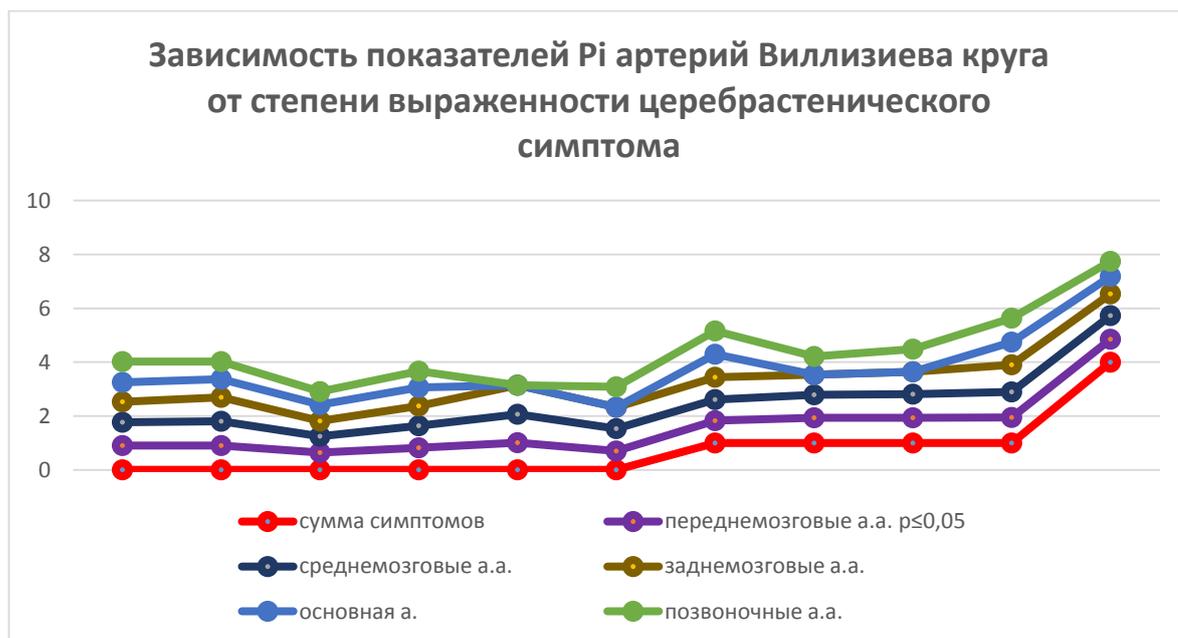


Рисунок 16 – Динамика показателей индекса сопротивления артерий Виллизиева круга больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от степени выраженности (по симптомам) церебрастенического синдрома в наблюдаемый катamnестический период.

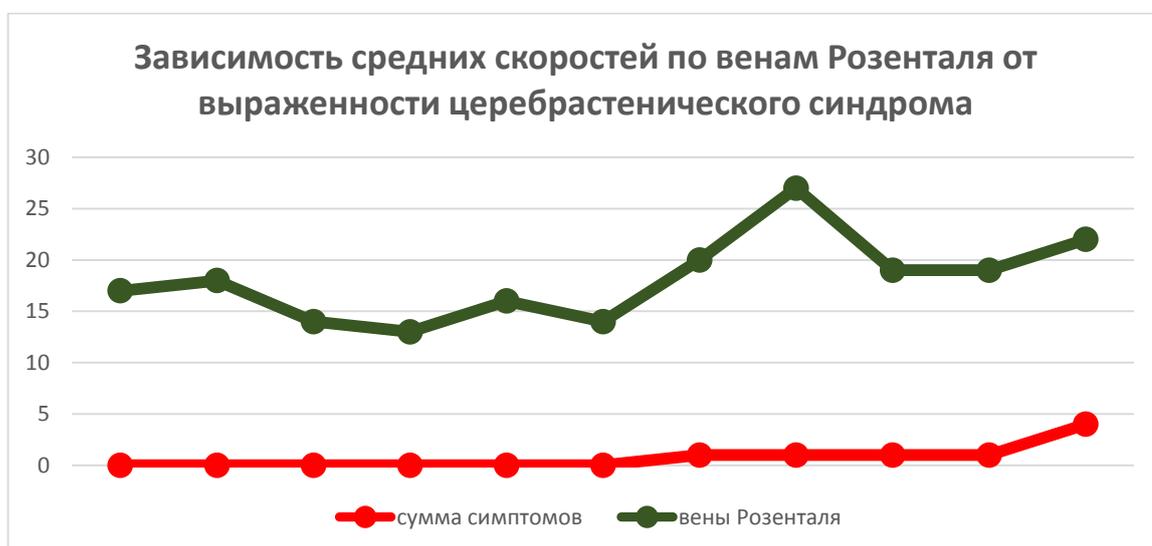


Рисунок 17 – Динамика показателей средней скорости по венам Розенталя больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от степени выраженности (по симптомам) церебрастенического синдрома в наблюдаемый катamnестический период.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии выявил обратно пропорциональную зависимость индексов сопротивления переднемозговых ($p \leq 0,05$) и среднемозговых артерий, и скоростных показателей линейной и средней скорости кровотока основной артерии и вен Розенталя у больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции в зависимости от возраста. Данные представлены на рисунках 18 и 19.

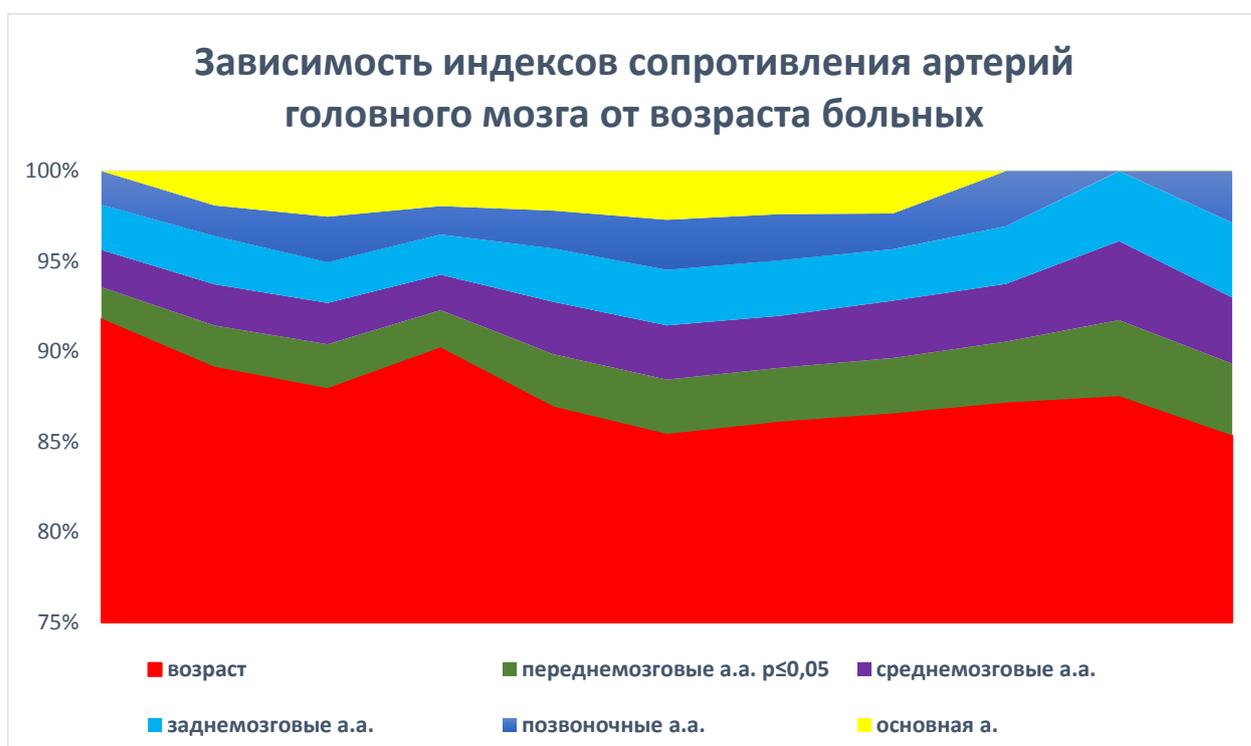


Рисунок 18 – Динамика показателей индекса сопротивления больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от возраста пациентов.

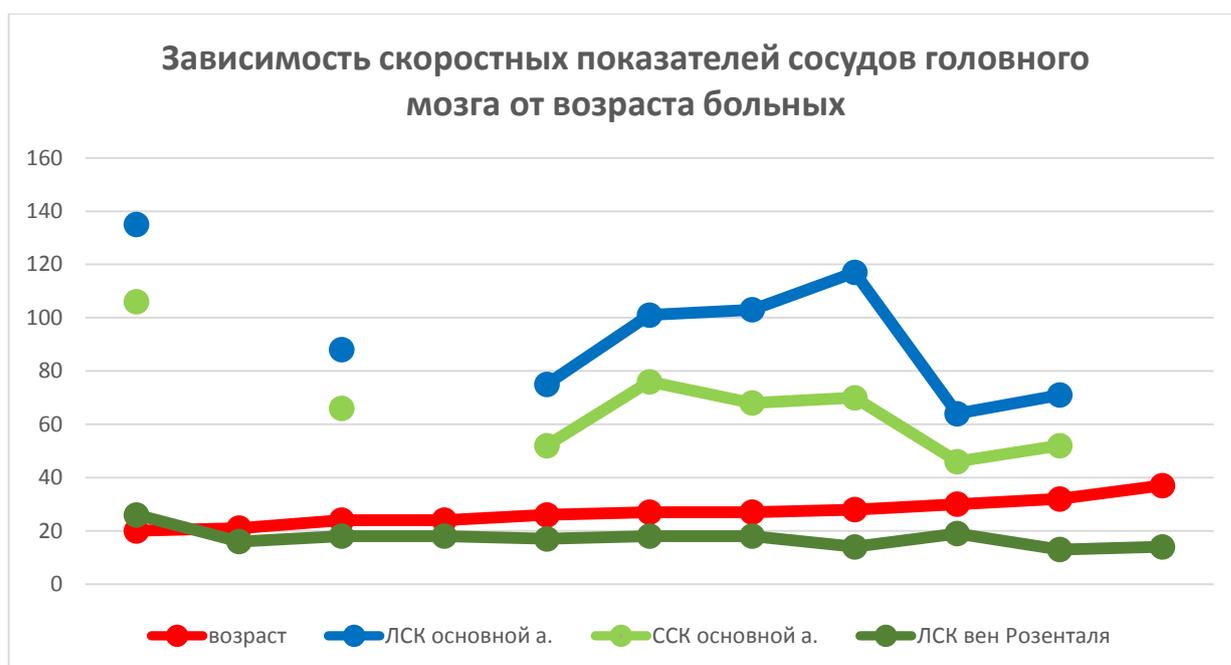


Рисунок 19 – Динамика скоростных показателей основной артерии и вен Розенталя больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от возраста пациентов.

Таким образом, анализ показателей ТТС сосудов головного мозга у больных менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции выявил значительные (у 100% обследуемых) отклонения гемодинамических показателей в артериях Виллизиева круга и венах Розенталя. При чем, изменения линейных и средних скоростей в сосудах головного мозга у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции не зависели от силы головных болей по шкале ВАШ в остром периоде заболевания.

Выявленная прямая зависимость повышения индексов сопротивления в передних и средних артериях головного мозга и средней скорости кровотока в венах Розенталя от степени выраженности церебрастенического синдрома у обследуемых больных в период реконвалесценции может лежать в основе патогенеза клинических проявлений церебрастении у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции.

Выявленная обратно пропорциональная зависимость индекса сопротивления передних и средних мозговых артерий, а также линейных и

средних скоростей основных артерий и вен Розенталя от возраста больных серозными энтеровирусными менингитами (возраст пациентов от 21 до 37 лет, средний 27 ± 2 года) соответствует тенденции снижения всех гемодинамических показателей ТТС сосудов Виллизиева круга с возрастом у здоровых людей до 60 лет [134].

3.1.4 Результаты нейроофтальмологического исследования больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

3.1.4.1 Результаты традиционного офтальмологического обследования больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Офтальмологическое обследование больных вирусными менингитами ($n=20$) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $31\pm 12,4$ года) среднетяжелого течения в период реконвалесценции (1-110 дней с момента выписки из стационара) включало определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности с использованием аппарата Рота, таблиц Сивцева-Головина без коррекции и с коррекцией по общепризнанной методике в период реконвалесценции. Прямая и обратная офтальмоскопия с помощью прямого офтальмоскопа в условиях медикаментозного мидриаза больным серозными менингитами проводилась дважды: в острый период и в период реконвалесценции. Сравнение проводилось с контрольной группой ($n=10$), средний возраст $24\pm 2,6$ года.

Анализ остроты зрения у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции выявил в среднем остроту зрения 0,94. В контрольной группе средняя острота зрения равна 1.

Анализ офтальмоскопии глазного дна у больных вирусными менингитами в острый период выявил признаки застойных явлений на глазном дне у 10% пациентов (1 больной менингитом неуточненной этиологии) и явления ангиопатии сетчатки у 10% (1) пациентов (Рисунок 20).

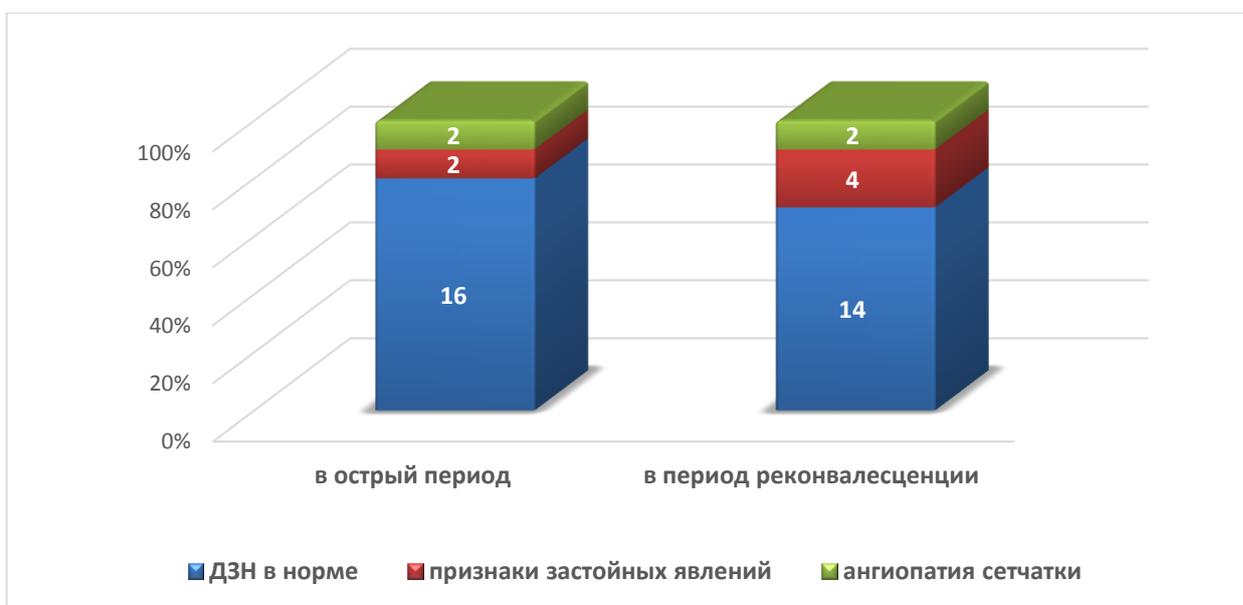


Рисунок 20 – Динамика изменений на глазном дне (прямая и обратная офтальмоскопия) у больных вирусными менингитами в острый период и период реконвалесценции.

Анализ зависимости изменений глазного дна в острый период от этиологии менингита, возраста, пола и остроты зрения пациентов выявил связь обнаруженных застойных явлений на глазном дне от этиологии менингитов (энтеровирусный ($p \leq 0,01$)). Анализ застойных явлений на глазном дне в период реконвалесценции с помощью прямой и обратной офтальмоскопии у больных серозными менингитами связи с возрастом, полом, остротой зрения и давности обследования пациентов не выявил.

Выявить зависимость офтальмологических изменений от тяжести состояния не представляется возможным, т.к. в данной группе больных все пациенты были со среднетяжелым течением вирусного менингита.

Таким образом, анализ исследования глазного дна и остроты зрения у больных менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции выявил бóльшую частоту обнаружения застойных явлений на глазном дне в катамнестический период наблюдения на 30–69 сутки с момента выписки из стационара по сравнению с изменениями на глазном дне в остром периоде вне зависимости от возраста, пола и остроты зрения пациентов.

3.1.4.2 Результаты кинетической и статической периметрии больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Оценка состояния поля зрения проводилась с помощью компьютерной статической и кинетической периметрии у больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии ($n=20$) в период реконвалесценции и учитывались следующие показатели: средняя светочувствительность сетчатки (MS) в децибелах (dB) в целом и по секторам, среднее отклонение или средний дефект (MD) – общая разница между нормальной светочувствительностью (с учетом возраста) и светочувствительностью сетчатки у данного пациента в dB, квадратный корень от депрессии потерь (вариабельности дефектов, sLV), являющихся мерой отличия поля зрения пациента от нормативного возрастного поля зрения с учетом возможного разброса показателей видимости метки от рефракции, прозрачности сред, возраста и других факторов и отражающей выраженность очаговых периметрических поражений. Средний возраст больных энтеровирусными менингитами в группе обследованных составил 31 ± 12 год. Сравнение проводилось с контрольной группой ($n=10$), средний возраст $24\pm 2,6$ года.

Анализ показателей периметрии у больных серозными энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции, в сравнении с контрольной группой, выявил снижение средней светочувствительности сетчатки (MS) у 20% (4)

пациентов ($\chi^2=0,86$, $p<0,05$) и увеличение среднего отклонения (MD) у 90% (18) обследуемых ($\chi^2=0,79$, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (Рисунок 21).

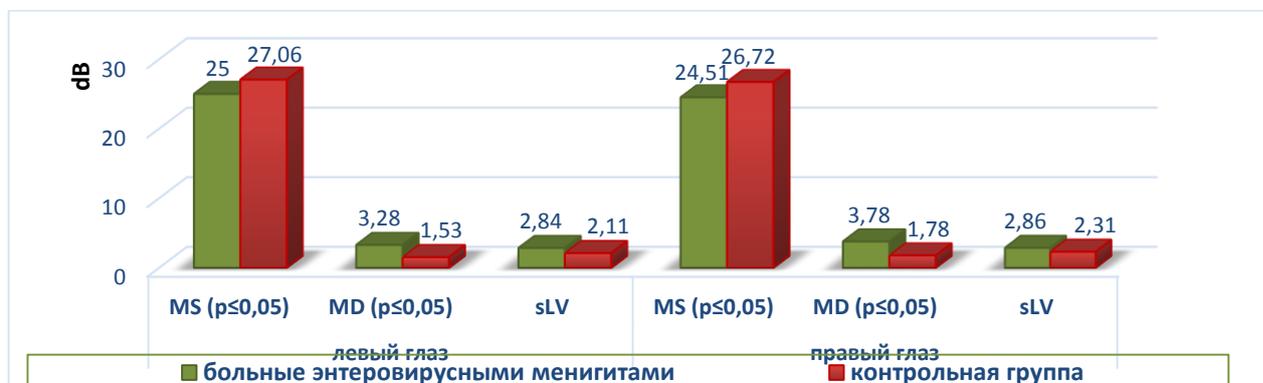


Рисунок 21 – Динамика показателей периметрии у больных менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции.

Анализ динамики изменений показателей периметрии у больных энтеровирусными менингитами в зависимости от времени обследования пациентов (с 1-го по 110 дни с момента выписки из стационара) выявил прямую корреляционную зависимость восстановления показателя средней светочувствительности от длительности восстановительного периода (коэффициент Спирмена $p\leq 0,01$) (Рисунок 22). Однако к 110 дню наблюдаемого катамнестического периода у больных энтеровирусными менингитами показатель средней светочувствительности не нормализовался.



Рисунок 22 – Динамика зависимости показателя средней светочувствительности (MS) от периода реконвалесценции больных менингитами энтеровирусной этиологии.

Анализ зависимости показателей статической и динамической периметрии у больных менингитами энтеровирусной этиологии от возраста, остроты зрения, изменений глазного дна в острый период и период реконвалесценции пациентов корреляционной зависимости не выявил.

Таким образом, анализ периметрических показателей выявил достоверное снижение светочувствительности у 90% (18) больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции по сравнению с контрольной группой, восстановление показателей происходило пропорционально времени восстановительного периода, однако к 110 дню после выписки из стационара у больных перенесших вирусные менингиты показатели периметрии не нормализовались.

3.1.4.3 Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Морфометрическое исследование диска зрительного нерва у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции (n=20) осуществлялось с помощью оптического когерентного томографа.

По результатам заключения ОКТ зрительного нерва больных энтеровирусными менингитами у 18 обследуемых (90%) выявлено уменьшение экскавации СПВС. В контрольной группе на ОКТ изменений со стороны зрительного нерва не обнаружено (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных менингитами энтеровирусной этиологии

Обследуемые	Заключение ОКТ зрительного нерва	Количество обследуемых
Больные серозными энтеровирусными менингитами (n=20)	уменьшена экскавация СПВС	18 (90%)
	толщина СПВС в норме	2 (10%)
Контрольная группа (n=10)	толщина СПВС в норме	10 (100%)

Анализ морфометрических показателей выявил у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции достоверное уменьшение площади нейроретинального пояска (Rim Area) на обоих глазах ($p \leq 0,05$), увеличение соотношения площади диска зрительного нерва к площади экскавации (Cup/Disc Area Ratio) (с правого глаза $p \leq 0,05$), увеличение соотношения вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва (Cup/Disc Vert. Ratio) (с правого глаза $p \leq 0,05$) и увеличение площади диска зрительного нерва (Disc Area) (с левого глаза $p \leq 0,05$) (Рисунок 23).

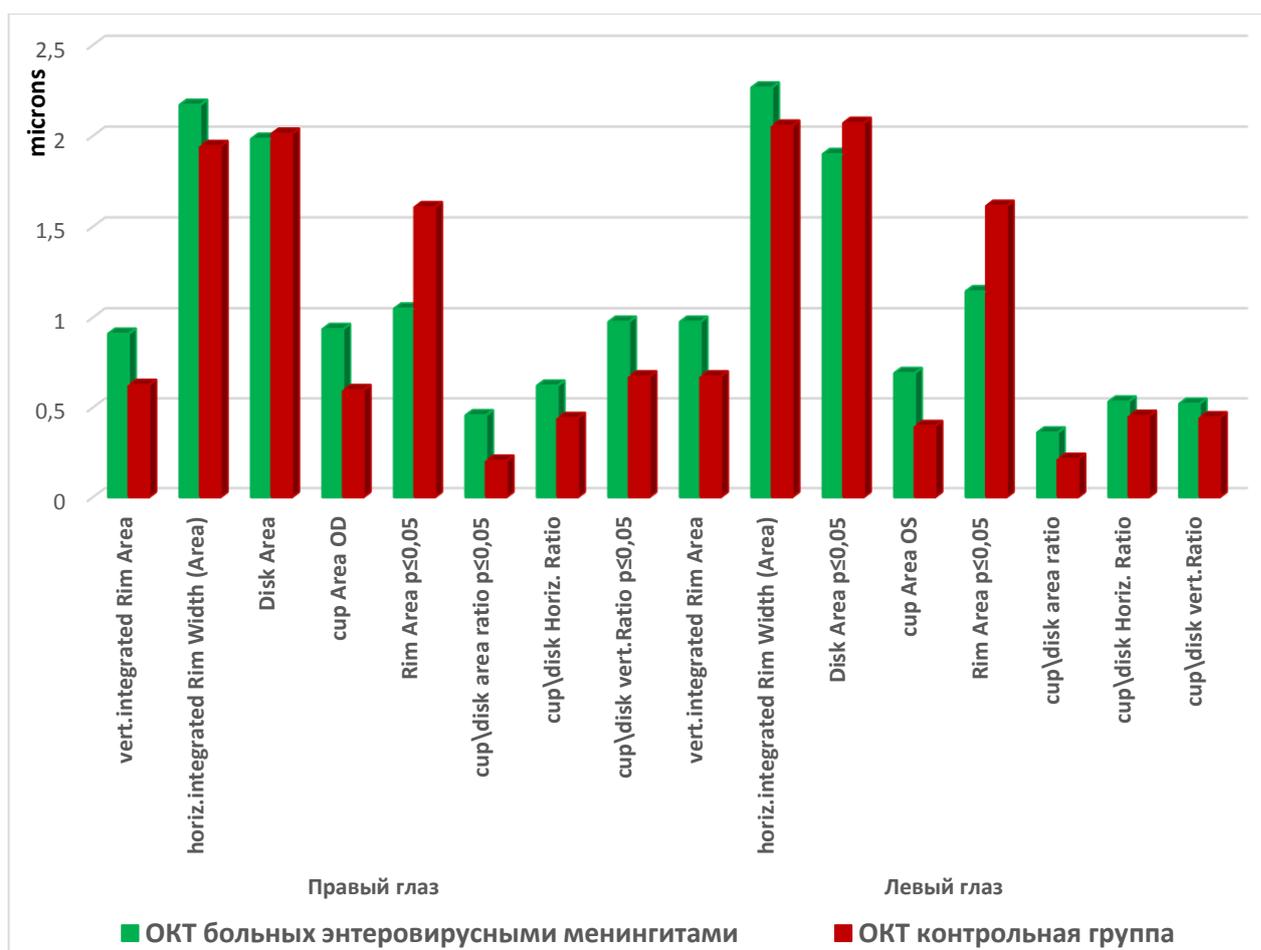


Рисунок 23 – Распределения средних морфометрических показателей оптической когерентной томографии у больных менингитами энтеровирусной этиологии в сравнении с группой контроля.

Анализ корреляционной зависимости показателей ОКТ у больных вирусными менингитами от остроты зрения пациентов, и времени обследования (с 1 по 110 день с момента выписки из стационара) достоверной корреляционной зависимости не выявил (у пациентов диагностировано уплощение экскавации зрительного нерва с 1 по 110 день с момента выписки из стационара) (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика диагностированной уплощенной экскавации зрительного нерва у больных вирусными менингитами от длительности восстановительного периода

Время проведения обследования с момента выписки из стационара (дни)	Количество больных с диагностируемой уплощенной экскавацией зрительного нерва (n=18)
1	6 (33%)
15	2 (11%)
30	4 (22%)
110	6 (33%)

Анализ связи показателей ОКТ в период реконвалесценции с осмотром глазного дна в острый период у больных энтеровирусными менингитами (застойные явления глазного дна в острый период диагностированы у 8 больных (40%)) выявил прямую корреляционную зависимость (критерий Спирмена $p \leq 0,05$). Анализ связи показателей ОКТ в период реконвалесценции с осмотром глазного дна в период реконвалесценции у больных энтеровирусными менингитами корреляционной зависимости не выявил (ни у одного больного в момент обследования в период реконвалесценции застойных явлений на глазном дне не выявлено).

Таким образом, анализ показателей ОКТ у больных энтеровирусными менингитами выявил значительные изменения у большинства (90%) пациентов, не зависящих от остроты зрения и длительности наблюдаемого катарактального периода. Обнаружение уплощения экскавации зрительного нерва у больных энтеровирусными менингитами в различные сроки выздоровления свидетельствует о длительном периоде восстановления диагностируемых показателей (более 110 дней с момента выписки из стационара). Выявленная прямая корреляционная связь уплощения экскавации зрительного нерва с диагностированными застойными явлениями глазного дна в остром периоде у больных вирусными менингитами может указывать на патогенез

изменений зрительного нерва у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции и требует дальнейшего изучения этого вопроса.

3.1.4.4 Результаты зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Оценка функционального состояния зрительного нерва проводилась с помощью записи потенциалов с сетчатки (ретины) – электроретинограммы (ЭРГ) с записью параметров амплитуды и латентности α - и β - волн. Также проводились зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн с оценкой латентности N75 (проекция генерации конвексимальной области – 17-е поле по Бродману), P100 (генерация в коре стриатума – 17–18 поле) и N145 (генерация проекции области зрительного анализатора, поля 18 и 19), и оценкой амплитуды N75-P100 и P100-N145. ЭРГ и ЗВП на реверсивный шахматный паттерн проводилось 11 больным менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции. Сравнение проводили с группой контроля (n=9).

Анализ параметров зрительных вызванных потенциалов выявил снижение амплитуды P100-N145 (генерация в коре стриатума и поля 18 и 19) у 45,5% (5) больных энтеровирусными менингитами ($\chi^2=1,6$, $p>0,05$) по сравнению с контрольной группой. Показатели латентности ЗВП у больных энтеровирусными менингитами от контрольной группы не отличались (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Распределение средних параметров ЗВП у больных энтеровирусными менингитами в сравнении с контрольной группой.

Анализ зависимости изменений параметров зрительных потенциалов у больных энтеровирусными менингитами от этиологии выявил увеличение параметров амплитуды N75–P100 (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) и латентности P100 (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$). Также выявлена зависимость нормализации параметров ЗВП у больных энтеровирусными менингитами от времени периода реконвалесценции (с момента выписки из стационара). Зависимости изменения параметров ЗВП у больных энтеровирусными менингитами от обнаружения уплощения экскавации зрительного нерва на ОКТ не выявлено. Выявлена зависимость параметров амплитуды N75 у больных вирусными менингитами от застойных явлений на глазном дне в острый период болезни и параметров латентности P100 от застойных явлений на глазном дне в период реконвалесценции (Таблица 16).

Таблица 16 – Анализ зависимости параметров ЗВП у больных вирусными менингитами от исследуемых признаков (коэффициент Спирмена)

Исследуемый признак	амплитуда, мВ			латентность, мс	
	N75– P100	P100– N145	N75	P100	N145
Возраст (коэффициент Спирмена)	0,36	0,52	-0,4	-0,22	-0,52
Критерий значимости	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$
ОКТ (коэффициент Спирмена)	0,02	-0,11	-0,07	0,1	0,05
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ДЗН в острый период (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	0,01	0,23	0,54	0,15	0,18
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ДЗН в период реконвалесценции (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	0,25	0,08	0,52	0,3	0,26
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
Период обследования (1–110 сутки с момента выписки из стационара) (коэффициент Спирмена)	0,32	0,03	0,06	0,45	0,01
Критерий значимости	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$
Этиология вирусных менингитов (энтеровирусные) (коэффициент Спирмена)	0,37	0,21	0,39	0,22	0,18
Критерий значимости	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Анализ параметров электроретинографии у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции выявил значительное увеличение латентного периода α - и β - волн ($\chi^2=3,8$, $p\leq 0,01$; $\chi^2=9,6$, $p\leq 0,01$) и снижение амплитуды β -волны ($\chi^2=2,1$, $p\leq 0,05$) у 54,6% (6) обследованных пациентов по сравнению с группой контроля (Рисунок 25).

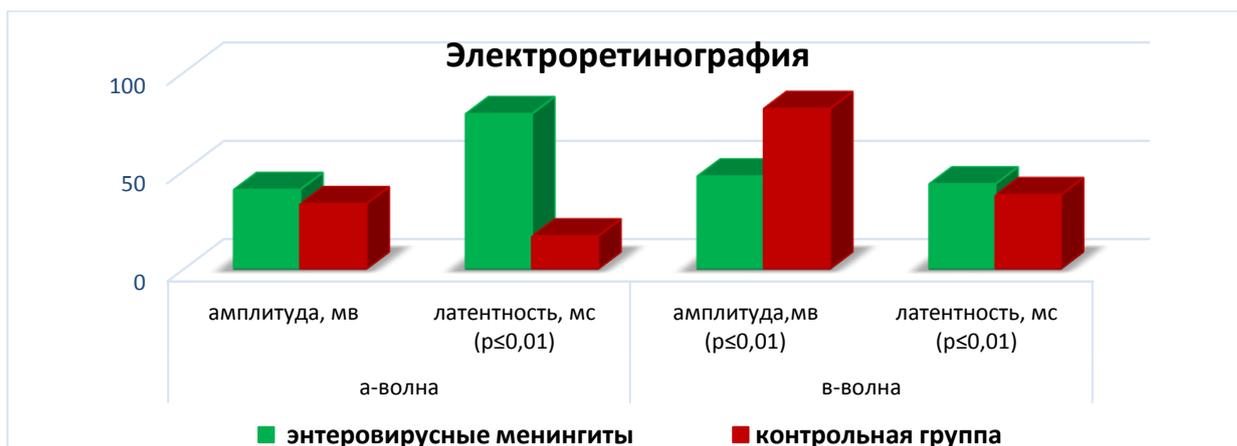


Рисунок 25 – Распределение средних параметров ЭРГ у больных энтеровирусными менингитами в сравнении с контрольной группой.

Анализ зависимости изменений параметров электроретинографии у больных с верифицированными энтеровирусными менингитами выявил увеличение латентного периода α -волны. Также выявлена корреляционная зависимость восстановления параметров ЗВП больных энтеровирусными менингитами от времени периода реконвалесценции (с момента выписки из стационара). Зависимость от изменения параметров ЭРГ у больных энтеровирусными менингитами от обнаружения уплощения экскавации зрительного нерва на ОКГ, от застойных явлений на глазном дне в острый период болезни и период реконвалесценции представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Анализ зависимости параметров ЭРГ у больных вирусными менингитами от исследуемых признаков (коэффициент Спирмена)

Исследуемый признак	α-волны		β-волны	
	амплитуда , мВ	латентность , мс	амплитуда , мВ	латентность , мс
Возраст (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	0,01	0,58	-0,53	0,42
	p>0,05	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,05
ОКТ (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	-0,1	0,58	-0,44	0,32
	p>0,05	p≤0,01	p≤0,01	p>0,05
ДЗН в острый период (застойные явления) (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	-0,06	0,28	0,05	0,42
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p≤0,05
ДЗН в период реконвалесценции (застойные явления) (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	0,22	0,41	0,19	0,53
	p>0,05	p≤0,0	p>0,05	p≤0,01
Период обследования (1–110 сутки с момента выписки из стационара) (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	-0,01	0,21	0,25	0,12
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Этиология вирусных менингитов (энтеровирусные) (коэффициент Спирмена) Критерий значимости	0	0,43	0,07	0,31
	p>0,05	p≤0,01	p>0,05	p>0,05

Таким образом, анализ параметров зрительных потенциалов (генерация в коре стриатума и поля 18 и 19) и электроретинографии (потенциалы с сетчатки) у больных энтеровирусными менингитами выявил достоверное ($\chi^2=2,7$, $p<0,01$) снижение амплитуд у 45,5% (5) обследуемых пациентов по данным ЗВП и снижение амплитуд с удлинением латентных периодов у 54,6% (6) больных ($p\leq 0,01$) по данным ЭРГ. Параметры потенциалов электроретинографии являлись более чувствительными (критерий χ^2 $p\leq 0,01$) показателями офтальмологических изменений у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции по сравнению с параметрами ЗВП. Параметры ЗВП и ЭРГ имели тенденцию к восстановлению с течением времени, однако полностью не восстанавливались к 110 дню катамнестического наблюдения.

3.1.5 Результаты исследования акустических стволовых вызванных потенциалов больных вирусными менингитами в период реконвалесценции

Оценка состояния слухового нерва проводилась по результатам показателей латентности I, III и V волны, а также межпиковой латентности I–III, III–V, I–V акустических стволовых вызванных потенциалов. АСВП проводилось 25 больным менингитами энтеровирусной этиологии среднетяжелого течения в период реконвалесценции и 10 пациентам из контрольной группы.

У 16% (4) обследуемых больных выявлены легкое 4% (1) и умеренное 12% (3) нарушение функции по периферическому типу на медуллопонтинном уровне с обеих сторон.

Анализ показателей вызванных потенциалов выявил достоверное снижение латентности IV пика ($p\leq 0,01$), что соответствует восходящим слуховым волокнам в ростральной части моста, удлинение латентности межпиковых интервалов I–III пиков ($p\leq 0,01$) соответствующим билатеральному верхнему оливарному комплексу и I–V пиков ($p\leq 0,05$), соответствующим нижним буграм четверохолмия (Рисунок 26).

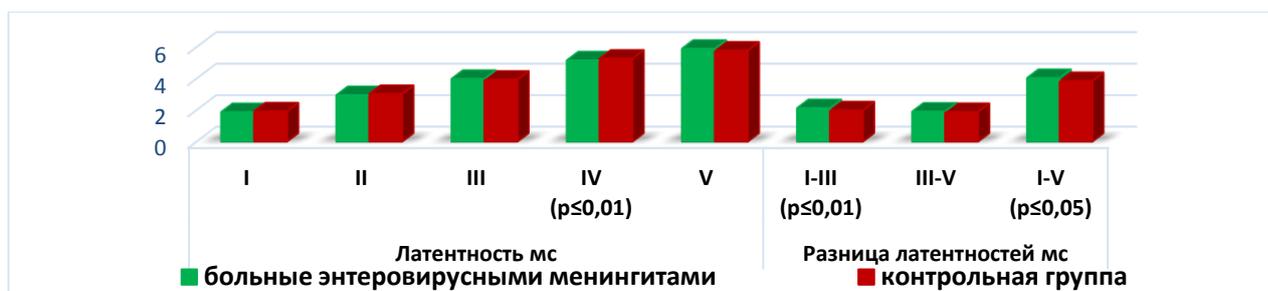


Рисунок 26 – Распределение средних параметров АСВП у больных энтеровирусными менингитами в сравнении с контрольной группой.

Анализ корреляционной зависимости показателей акустических стволовых вызванных потенциалов больных энтеровирусными менингитами от времени обследования катamnестического периода показал прямую связь (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) восстановления показателя латентности II пика с длительностью катamnестического периода. Остальные показатели АСВП не восстанавливались с течением времени (коэффициент Спирмена $p > 0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ корреляционной зависимости показателей АСВП больных энтеровирусными менингитами от времени обследования

Корреляционная зависимость от времени обследования	Латентность					Разница латентности		
	I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V
Коэффициент Спирмена	0,05	0,37	0,08	-0	0,14	0,02	0,17	0,12
Достоверность	$p > 0,05$	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Анализ корреляционной зависимости показателей АСВП у больных менингитами энтеровирусной этиологии и в контрольной группе от возраста обследуемых выявил обратную корреляционную связь ($p \leq 0,05$) от возраста длительность латентного периода III-V пика и I-V пика больных

энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции и прямую корреляционную связь от возраста ($p \leq 0,05$) длительность III пика в контрольной группе (Таблица 19).

Таблица 19 – Анализ корреляционной зависимости показателей АСВП больных энтеровирусными менингитами и контрольной группы от возраста обследуемых

Обследуемые		Латентность					Разница латентности		
		I пик	II пик	III пик	IV пик	V пик	I–III пики	III–V пики	I–V пики
Больные серозными менингитами	Коэффициент Спирмена	0,19	0,09	0,35	0,31	-0,1	0,18	-0,36	-0,36
	Достоверность $>0.36 > 0.47$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Контрольная группа	Коэффициент Спирмена	0,42	0,4	0,5	-0,1	0,23	0,18	-0,03	0,12
	Достоверность $>0.45 > 0.57$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Учитывая изменение параметров латентности АСВП соответствующим интрамедуллярным зонам головного мозга у больных менингитами энтеровирусной этиологии в период реконвалесценции, мы провели корреляционный анализ данных потенциалов с данными нейровизуализации головного мозга у этих больных. Анализ проводили по значимым изменениям нейровизуализации (см. 3.1.2). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ корреляционной зависимости показателей АСВП больных менингитами энтеровирусной этиологии от изменений на МРТ/КТ головного мозга в острый период

Регистрируемые показатели МРТ/КТ	Латентность					Разница латентности		
	I пик	II пик	III пик	IV пик	V пик	I–III пики	III–V пики	I–V пики
Наружная гидроцефалия	-0,01	0,16	0,37	0,32	0,38	0,56	0,24	0,42
достоверность >0.36>0.47	p>0,05	p>0,05	p≤0,05	p>0,05	p≤0,05	p≤0,01	p>0,05	p≤0,05
Ишемические очаги	0,41	0,22	0,41	0,57	0,28	0,28	0,26	0,24
достоверность >0.36>0.47	p≤0,05	p>0,05	p≤0,05	p≤0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Ликворные кисты	0,41	0,44	0,52	0,54	0,45	0,56	0,38	0,46
достоверность >0.36>0.47	p≤0,05	p≤0,05	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,05	p≤0,01	p≤0,05	p≤0,05
Венозная мальформация	0,49	0,58	0,42	0,38	0,42	0,41	0,44	0,42
достоверность >0.36>0.47	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01

В ходе корреляционного анализа установлена статистически значимая ($p \leq 0,01$) прямая сильная корреляционная связь удлинения всех регистрируемых показателей латентности АСВП у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции от обнаружения на МРТ/КТ головного мозга этих пациентов в остром периоде ликворных кист и венозных мальформаций, однако топическая локализация данных образований не соответствовала регистрируемым изменениям АСВП.

Таким образом, анализ показателей вызванных потенциалов выявил легкое и умеренные нарушение функции по периферическому типу на медуллопонтинном уровне с обеих сторон у 16% (4) обследуемых больных

энтеровирусными менингитами среднетяжелого течения, достоверное снижение латентности IV пика ($p \leq 0,01$), удлинение латентности межпиковых интервалов I–III пиков ($p \leq 0,01$) и I–V пиков ($p \leq 0,05$) соответствующим ядрам продолговатого мозга и моста. Изменения латентности АСВП у больных энтеровирусными менингитами и у обследуемых в группе контроля мало зависели от возраста обследуемых (слабая обратная зависимость ($p \leq 0,05$) латентности единичных пиков у больных и прямая – у здоровых). За период катамнестического наблюдения (110 дней) восстановления показателей АСВП у больных энтеровирусными менингитами не отмечалось. Корреляционный анализ зависимости показателей латентности АСВП у больных вирусными менингитами в период реконвалесценции от регистрируемых изменений при нейровизуализации головного мозга в остром периоде выявил прямую сильную корреляционную связь с обнаружением ликворных кист, топическая локализация которых не соответствует электрофизиологическим параметрам АСВП.

3.1.6 Клинические наблюдения

Клинический пример №1. Больная П. 20 лет, поступила в инфекционное отделение 5.03.11 с диагнозом: острый серозный менингит энтеровирусной этиологии. Заболела остро, за неделю до поступления обращалась к неврологу с жалобами на головную боль на фоне нормальной температуры. Был назначен внутримышечно мексидол и никотиновая кислота. 2.03.11 повысилась температура до 37,2–37,3°C. 4.03.11 сделана МРТ головного мозга – патологии не обнаружено. 5.03.11 самостоятельно обратилась в приемный покой инфекционного отделения. Была госпитализирована.

Состояние больной в стационаре оценено как средней тяжести. В сознании, вялая, адинамичная. Ригидности затылочных мышц нет. Симптомы Кернига, Брудзинского отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. При анализе ликвора выявлено снижение содержания белка 0,066 г/л, цитоз 682 клеток с преобладанием лимфоцитов 96%. Проводилась антибиотикотерапия и

патогенетическая терапия с целью дегидратации, дезинтоксикации, десенсибилизации. На фоне лечения сохраняется повышенная температура до 38°C, головная боль. Появляется рвота, тошнота и 7.03.11 – эпизод потери сознания, судороги генерализованного характера, менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц +2п/п, симптом Кернига положительный). Переведена в отделение реанимации. Повторный анализ ликвора от 9.03.11: нарастание лимфоцитарного плеоцитоза до 968 клеток, белок 0,132 г/л. При повторной нейровизуализации головного мозга от 10.03.11 определяется классическая картина проявления герпетического энцефалита, латеральная дислокация головного мозга (Рисунок 27, 28).

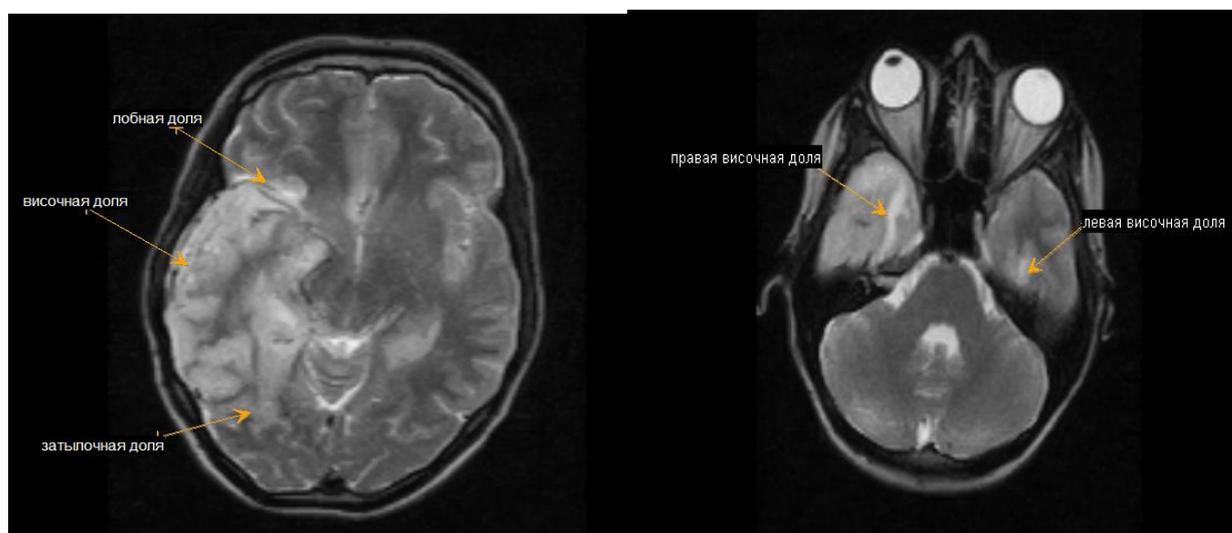


Рисунок 27 – Герпетическое поражение вещества головного мозга больной П.

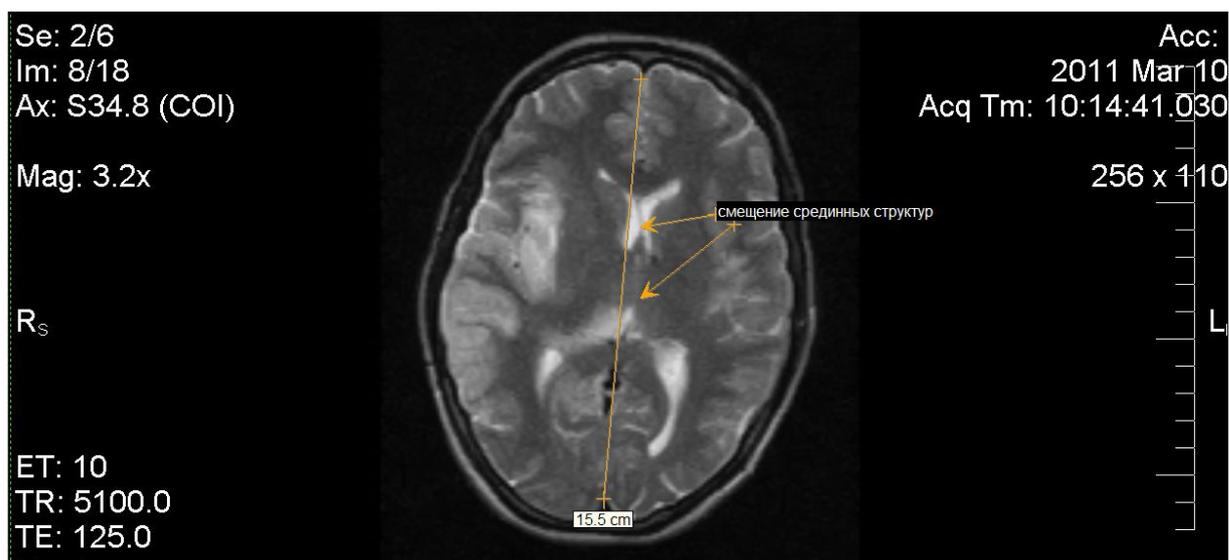


Рисунок 28 – Герпетическое поражение вещества головного мозга больной П. со смещением срединных структур.

Выставлен диагноз: Острый менингоэнцефалит предположительно герпетической этиологии с массивным двусторонним поражением височных долей (по данным МРТ); тяжелое течение; с развитием сопора, генерализованного судорожного приступа, умеренными когнитивными нарушениями; острый период; фаза прогрессирования.

Добавлена этиотропная терапия с внутривенным введением ацикловира 500 мг 3 раза в день. С 12.03.11 отмечается положительная динамика. 14.03.11 получен анализ на антитела к вирусам простого герпеса 1,2 типов IgG 1/1280, IgM-отрицательны; к цитомегаловирусу IgG 1/3200, IgM-отрицательны. Анализ ликвора от 22.03.11: цитоз 88 клеток, белок 0,165 г/л. 25.03.11 переведена в инфекционное отделение. Проведено дополнительное исследование когнитивных функций: тест MMSE, тест Лурии, таблицы Шульте, тест Векслера. Выявлены нарушения когнитивных функций в виде резкого снижения кратковременной памяти и памяти на текущие события, что соответствует зонам поражения височных отделов коры головного мозга. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Сохраняются когнитивные мнестические расстройства. Картина МРТ головного мозга от 30.03.11 – начало формирования

зон поствоспалительных глиозно-атрофических изменений вещества головного мозга (Рисунок 29).

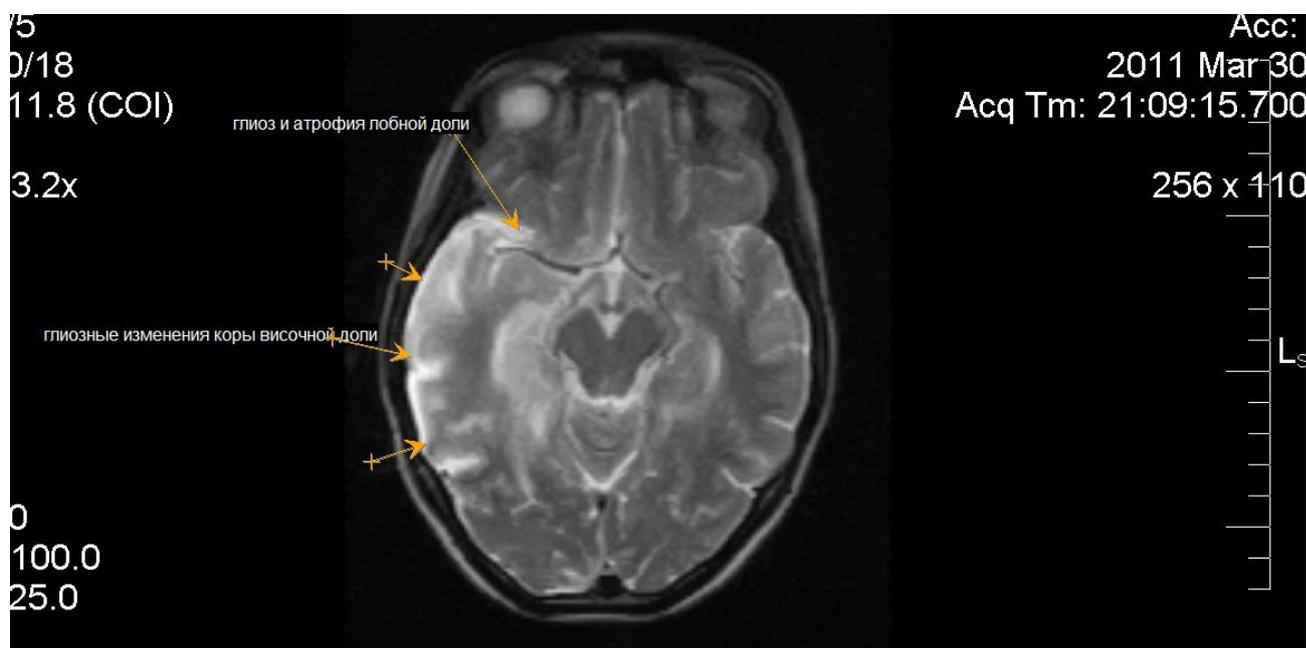


Рисунок 29 – Атрофические изменения вещества головного мозга после герпетического менингоэнцефалита у больного П.

Через месяц после выписки из стационара больная дополнительно обследована. На АСВП от 25.04.11 умеренное нарушение функции по периферическому типу на медуллопонтинном уровне с обеих сторон. На ТТС сосудов головного мозга от 26.04.11 зарегистрировано значительное повышение скоростных показателей и снижение индексов сопротивлений во всех сосудах головного мозга, с преобладанием патологии по переднемозговым артериям и венам Розенталя с затруднением венозного оттока.

В процессе длительного катамнестического наблюдения больная частично клинически реабилитировалась за 2 года после перенесенного заболевания.

Клинический пример №2. Больной В. 18 лет.

Поступил 7.01.15 на третий день болезни с жалобами на головную боль, повышение температуры, тошноту, рвоту.

Заболел остро 5.01.15, когда на фоне переохлаждения поднялась температура до 38,8°C. 7.01.15 появилась тошнота, рвота, не приносящая облегчения.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании. Ригидность затылочных мышц 1п/п. Симптом Кернига сомнительный. Очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы обычной окраски. Зев умеренно гиперемирован. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ослаблены, частота сердечных сокращений 82 удара в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови (7.01.15): эритроциты – $5,27 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты – $10,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 18мм/ч.

В общем анализе мочи (7.01.15): цвет – светло-желтый, удельный вес – 1019, белок 0 г/л, глюкоза – 0, лейкоциты – 0-3-4 в поле зрения, эритроциты – 3-6 в поле зрения.

В биохимическом анализе крови (7.01.15): АсАТ – 16, АлАТ – 15, билирубин 17-0-17, глюкоза 5,7 мм/л, мочевины – 4,16 мм/л, креатинин – 104 мкм/л.

Анализ ликвора (8.01.15): ликвор бесцветный прозрачный, цитоз – 97 клеток (92% лимфоциты), белок – 0,066г/л, Панди – отрицательно, глюкоза – 4,58 ммоль/л, хлориды – 154 ммоль/л.

Анализ кала на энтеровирус (8.01.15) – отрицательный.

RW, ВИЧ – отрицательно.

Обзорная рентгенограмма грудной клетки, черепа, придаточных пазух носа от 7.01.15 без патологии.

Осмотр окулиста 7.01.15: застойных явлений на глазном дне нет.

ЛОР 7.01.15: патологии не выявлено.

Диагноз: Серозный менингит неуточненной этиологии, средней тяжести.

Проведено лечение согласно стандартам терапии серозных менингитов (патогенетическая терапия с целью дегидратации, дезинтоксикации, десенсибилизации).

Анализ ликвора при контрольной люмбальной пункции (19.01.15): ликвор бесцветный прозрачный, цитоз – 20 клеток (100% лимфоцитов), белок – 0,132 г/л, Панди – отрицательно, глюкоза – 2,5 ммоль/л, хлориды – 97 ммоль/л.

Выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациент наблюдался в течении 1 месяца после выписки из стационара. Проведено дополнительное обследование.

ТТС сосудов головного мозга 25.02.15 (в сравнении с результатами до болезни 11.12.14) увеличены скоростные показатели и снижены индексы сопротивления по всем артериям, преимущественно в среднемозговых, заднемозговых, позвоночных и основной артериях, кровотоков по венам Розенталя не изменен.

По данным АСВП (25.02.15) признаков нарушения внутристволового проведения слуховой афферентации не выявлено.

Офтальмологическое исследование (25.02.15): острота зрения 1,0/1,0, глазное дно – вены умеренно полнокровны, артерии в норме. Периметрия – поля зрения в норме, значительно повышена светочувствительность (MS 18, MD 10,6 (N<2,0dB), sLV 7,1(N<2,5dB)). ОКТ зрительного нерва – уменьшена экскавация зрительного нерва в пределах глазного яблока с обеих сторон (Рисунок 30, 31).

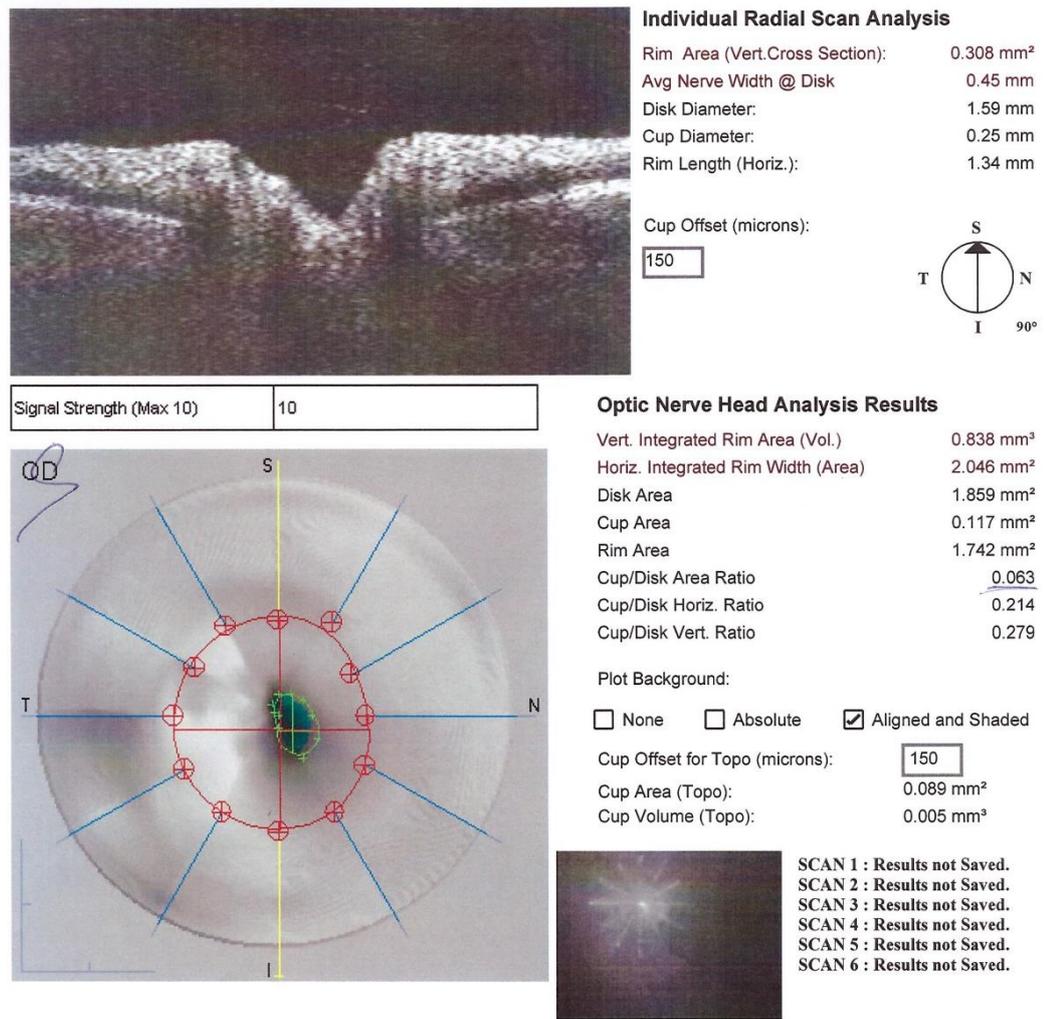
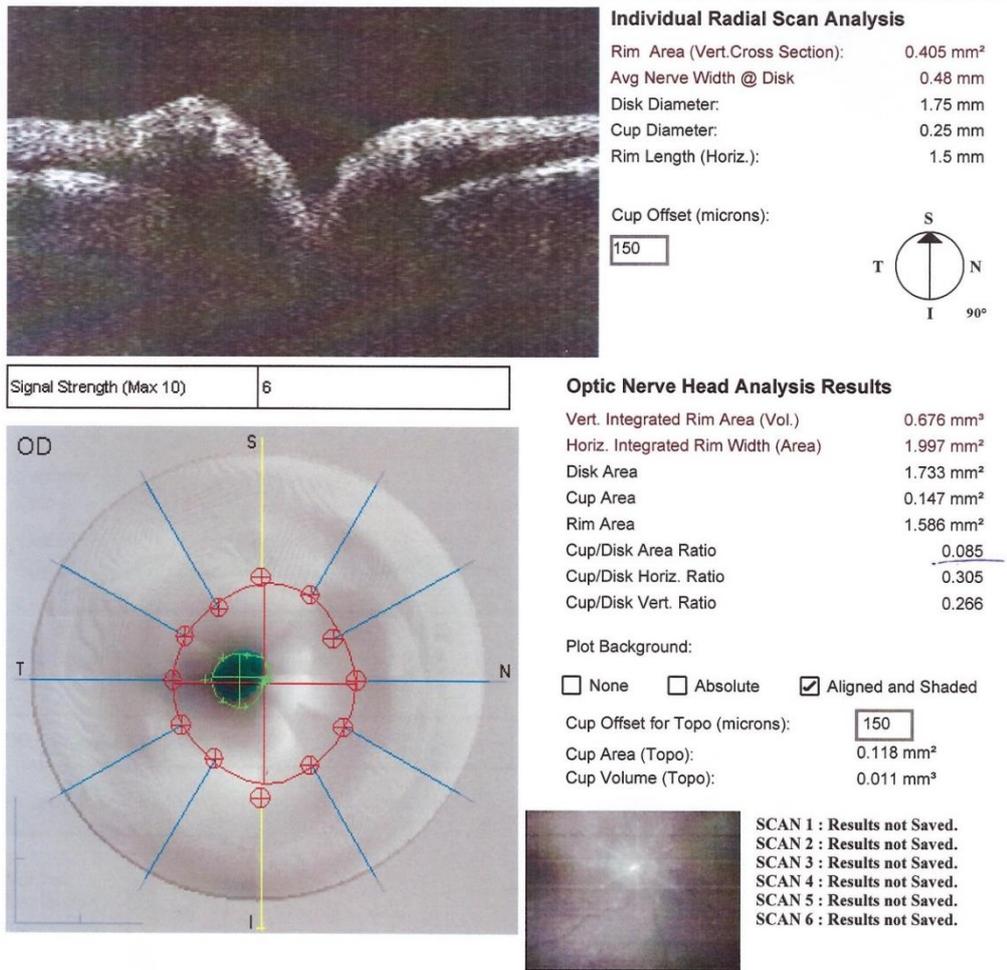


Рисунок 30 – Результаты ОКТ зрительного нерва в пределах глазного яблока левого глаза в период реконвалесценции больного В.



Signature: _____
 Physician: Svetlana Anatol'evna Bezruchko _____

Рисунок 31 – Результаты ОКТ зрительного нерва в пределах глазного яблока правого глаза в период реконвалесценции больного В.

При детальном расспросе у пациента выявлена быстрая зрительная утомляемость при деятельности, требующей повышенной концентрации внимания (чтения, просмотра телевизора, работе за компьютером).

У данного пациента, несмотря на среднетяжелое течение болезни и отсутствия активных жалоб, после перенесенного серозного менингита выявлены гемодинамические изменения сосудов головного мозга (по данным ТТС сосудов

головного мозга), функциональные нарушения зрительного нерва (по данным статической, динамической периметрии) и морфологические изменения зрительного нерва (по данным ОКТ) через 1 месяц после выписки из стационара, требующие дальнейшего наблюдения и медикаментозной коррекции.

Резюме

У больных вирусными менингитами в период реконвалесценции с высокой частотой 63,2% регистрировались различные неврологические осложнения. На первом месте встречался симптом впервые возникших головных болей на быструю смену погоды (50%), на втором – различные нарушения сна (32,1%). Степень выявляемости осложнений в период реконвалесценции у больных вирусными менингитами зависела от степени тяжести острого периода (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) и возраста пациентов (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$; Рисунок 32). Наибольшее количество осложнений наблюдалось у больных герпетическим менингитом ($\chi^2=2,8$, $p < 0,05$).

Нейровизуализационное обследование головного мозга у больных вирусными менингитами показало высокую степень (80,7%) различной патологии вещества головного мозга, зависящей от тяжести менингита (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$), однако визуализация менингоэнцефалита, латеральной дислокации и ликворных кист встречалась только у инфекционных больных.

Гемодинамические показатели ТТС сосудов головного мозга у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции значительно (100% обследуемых) увеличивались. Скоростные показатели в передних и средних артериях Виллизиева круга увеличивались прямо пропорционально степени выраженности церебрастенического синдрома в период реконвалесценции (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$).

Анализ показателей ОКТ зрительного нерва в пределах глазного яблока у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции выявил значительные изменения у большинства (90%) пациентов, не зависящих от

остроты зрения и длительности наблюдаемого катарактального периода. Выявлена прямая корреляционная связь уплощения экскавации зрительного нерва на ОКТ с диагностированными застойными явлениями на глазном дне в остром периоде (коэффициент Спирмена $r \leq 0,05$). В наблюдаемый период реконвалесценции ни у одного из этих пациентов застойных явлений при прямой офтальмоскопии на глазном дне не выявлено.

При регистрации периметрических показателей выявлено значительное снижение светочувствительности (90%) у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции независимо от изменений на глазном дне при прямой офтальмоскопии.

Снижение зрительной афферентации по данным зрительных потенциалов и электроретинографии у больных энтеровирусными менингитами среднетяжелого течения в период реконвалесценции регистрировалось у 45,5% и 54,6% пациентов соответственно, независимо от изменений глазного дна при прямой офтальмоскопии (в острый период и период реконвалесценции) и данных оптической когерентной томографии зрительного нерва.

По данным акустических стволовых вызванных потенциалов у 16% обследуемых больных энтеровирусными менингитами среднетяжелого течения регистрировались нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне. Изменения на АСВП коррелировали с обнаружением ликворных кист на МРТ головного мозга в острый период болезни, однако, топическая локализация нейровизуализационной патологии не соответствует нейрофизиологической локализации стволовых потенциалов.

Восстановление гемодинамических показателей ТТС сосудов головного мозга, экскавации зрительного нерва по данным ОКТ, светочувствительности по результатам периметрии, параметров зрительных и акустических вызванных потенциалов у больных вирусными менингитами происходило прямо пропорционально длительности катарактального периода, однако показатели полностью не восстановились до 110 дня наблюдения.

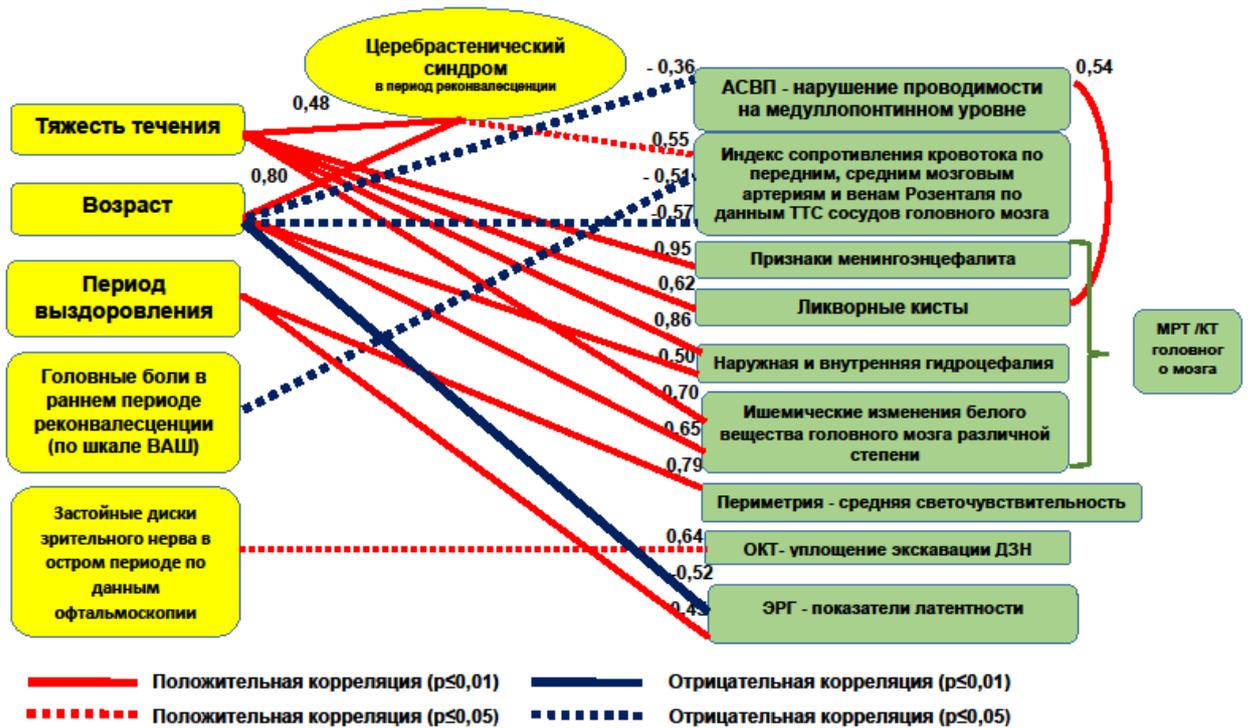


Рисунок 32 – Корреляционная плеяда показателей больных энтеровирусными менингитами.

3.2 Результаты обследования больных бактериальными менингитами

3.2.1 Клинико-неврологическая симптоматика больных бактериальными менингитами в отдаленный период реконвалесценции в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения острого заболевания

У больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции с высокой частотой 77,6% (см. таблицу 7) регистрировались различные неврологические осложнения. Анализ клинико-неврологической симптоматики больных гнойными менингитами в период реконвалесценции во всех этиологических группах (Таблица 21) показал высокую частоту встречаемости головных болей на быструю смену погоды 51,0%. На втором месте во всех этиологических группах встречался симптом впервые возникших головных болей в период реконвалесценции 34,7%. Нарушения сна наблюдались в среднем с

частотой 34,7% у 13-ти (35,1%) больных менингококковыми менингитами, 3-х менингитами пневмококковой, 1-го стафилококковой и 3-х неуточненной этиологии. Очаговая неврологическая симптоматика диагностировалась в среднем с частотой 10,2% у 2-х больных менингитами пневмококковой, 1-го стафилококковой и 2-х менингококковой этиологии. Симптомы впервые выявленного повышения артериального давления, головные боли, сопровождающиеся тошнотой и впервые выявленное головокружение, наблюдались у больных двух этиологических групп: пневмококковой и менингококковой.

Таблица 21 – Распределение клинико-неврологической симптоматики у больных бактериальными менингитами в зависимости от этиологии менингита

Клинико-неврологические симптомы больных II группы (n=49)	Менингококковой этиологии (n=37)		Пневмококковой этиологии (n=7)		Неуточненной этиологии (n=2)		Стафилококковой этиологии (n=3)		Общее количество пациентов с симптомами (n=49)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Головные боли (вне зависимости от погоды)	n	%	2	28,6	1	50	1	33,3	17	34,7%
Головные боли на быструю смену погоды	13	35,1	6	85,7	1	50	1	66,7	25	51,0 %
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	17	46	2	28,6	0	0	0	0	7	14,3%
Нарушения сна	5	13,5	3	42,9	0	0	1	33,3	17	34,7%
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	13	35,1	3	42,9	0	0	0	0	7	14,3%
Головокружение (впервые выявленное)	4	10,8	2	28,6	0	0	0	0	4	8,2%
Очаговая неврологическая симптоматика	2	5,4	2	28,6	0	0	1	33,3	5	10,2%

Анализ клинико-неврологической симптоматики у больных бактериальными менингитами, в зависимости от возраста, показал высокую частоту головных болей на быструю смену погоды во всех возрастных группах (Таблица 22). На втором месте во всех возрастных группах встречался симптом нарушения сна. Далее в порядке убывания наблюдались головные боли (вне зависимости от погоды). Остальные клинико-неврологические симптомы наблюдались у пациентов не во всех возрастных группах (Таблица 22).

Таблица 22 – Распределение клинико-неврологической симптоматики у больных II группы (бактериальными менингитами) в зависимости от возраста

Клинико-неврологические симптомы больных II группы (n=49)	18–29 лет (n=15)		30–39 лет (n=8)		40–49 лет (n=5)		50–59 лет (n=7)		60–79 лет (n=14)		Корреляционная зависимость от возраста	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Коэффициент Спирмена rs	Достоверность при rs>0,37; p≤0,05 при rs>0,29)
Головные боли (вне зависимости от погоды)	6	40%	1	12,50%	1	20%	3	42,90%	6	42,90%	0.20	p>0,05
Головные боли на быструю смену погоды	3	20%	1	12,50%	4	80%	6	85,70%	11	78,60%	0.6	p≤0,01
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	1	6,70%	2	25%	2	40%	2	28,60%	0	0%	0.30	p≤0,05
Нарушения сна	3	20%	4	50%	1	20%	4	57,10%	5	35,70%	0.27	p>0,05

Продолжение таблицы 22													
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	0	0%	0	0%	1	20%	4	57,10%	2	14,30%	0.47	$p \leq 0,01$	
Головокружение (впервые выявленное)	0	0%	0	0%	1	20%	2	28,60%	1	7,20%	0.47	$p \leq 0,01$	
Очаговая неврологическая симптоматика (отсутствие брюшных рефлексов, патологические стопные знаки, поражение IV, VII черепных нервов)	1	6,70%	1	12,50%	1	20%	2	28,60%	0	0%	0.34	$p \leq 0,05$	
Общее количество симптомов	14		9		11			23		16		0,4	$p \leq 0,01$

Корреляционный анализ зависимости процента обнаружения клиничко-неврологической симптоматики показал высокую прямую линейную зависимость от возраста больных бактериальными менингитами (коэффициент Спирмена 0,4 $p \leq 0,01$).

У больных, перенесших бактериальный менингит средней и тяжелой степени тяжести, в период реконвалесценции на первом месте диагностировались головные боли на быструю смену погоды (40,9% и 59,3%, соответственно) (Таблица 23). У больных со среднетяжелым течением бактериального менингита на втором месте в период реконвалесценции выявлены нарушения сна (22,7%). У больных с тяжелым течением менингита в раннем восстановительном периоде на втором месте диагностировались головные боли вне зависимости от погоды (51,9%) и на третьем – нарушения сна (44,4%) (Таблица 23).

Анализ зависимости частоты возникновения клиничко-неврологической симптоматики в резидуальном периоде у пациентов бактериальными менингитами в зависимости от степени тяжести острого периода показал достоверное увеличение клиничко-неврологических симптомов у больных, перенесших гнойный менингит тяжелой степени тяжести (коэффициент Спирмена 0,5; $p \leq 0,01$; $\chi^2=2,2$; $p < 0,05$).

Таблица 23 – Распределение клиничко-неврологической симптоматики резидуального периода больных бактериальными менингитами в зависимости от степени тяжести острого периода заболевания

Клиничко-неврологические симптомы больных II группы (n=49)	Средней степени тяжести (n=22)	Тяжелой степени тяжести (n=27)
Головные боли (вне зависимости от погоды)	13,6% (3)	51,9% (14)
Головные боли на быструю смену погоды	40,9% (9)	59,3% (16)
Головные боли, сопровождающиеся тошнотой	13,6% (3)	14,8% (4)
Нарушения сна	22,7% (5)	44,4% (12)

Продолжение таблицы 23		
Повышение артериального давления (впервые выявленное)	4,6% (1)	22,2% (6)
Головокружение (впервые выявленное)	4,6% (1)	11,1% (3)
Очаговая неврологическая симптоматика	9,1% (2)	11,1% (3)

Таким образом, анализ клинико-неврологической симптоматики у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции показал высокую частоту головных болей на быструю смену погоды 51,0%. На втором месте во всех этиологических группах встречался симптом впервые возникших головных болей в период реконвалесценции 34,7%. Обнаружена прямая корреляционная зависимость возникновения клинико-неврологической симптоматики в период реконвалесценции у больных бактериальными менингитами с возрастом пациентов.

Частота возникновения клинико-неврологической симптоматики в период реконвалесценции увеличивалась с тяжестью течения острого периода бактериальными менингитами.

3.2.2 Результаты нейровизуализации головного мозга больных бактериальными менингитами в острый период заболевания

Нейровизуализация головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) не меньше 1,5 Тесла (1,5Т) в режимах T1, T2 и FLAIR и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) на аппаратах со средней эффективной дозой 2 миллизиверт проводилась 29 больным бактериальными менингитами (25 пациентам МРТ и 4 пациентам РКТ, средний возраст 34 года), среди них 19 пациентов менингококковой этиологии, 6 пневмококковой, 3 стафилококковой, 1 неуточненной. Нейровизуализационная картина патологии головного мозга регистрировалась у 86,2% больных бактериальными менингитами (Таблица 24). В большинстве случаев 34,5% у больных

бактериальными менингитами визуализировались признаки ишемических проявлений белого вещества головного мозга. У ряда пациентов регистрировали наружную заместительную гидроцефалию 31% и сопутствующую ЛОР-патологию 27,6%. Основная визуализационная патология головного мозга больных бактериальными менингитами представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Распределение нейровизуализационной симптоматики у больных бактериальными менингитами

Заключение МРТ/РКТ	Больные бактериальными менингитами (n=29)	
	Число	Процент
Патологии не выявлено	4	13,80%
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	10	34,50%
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	3	10,30%
ЛОР-патология (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита, отита)	8	27,60%
Последствия ЧМТ (постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга)	4	13,80%
Ликворные кисты	1	3,50%
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвекситального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	9	31%
Наружная и внутренняя гидроцефалия	4	13,80%
Тривентрикулярная гидроцефалия	4	13,80%
Латеральная дислокация срединных структур головного мозга	1	3,50%
САК в желудочки г.м.	1	3,50%
Венозная мальформация	0	0,00%

Продолжение таблицы 24		
Аномалия Арнольда Киари (дистопия миндаликов мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 0,5 см)	0	0,00%
Центральный понтийный миелолиз	2	7%

Корреляционный анализ зависимости данных нейровизуализации головного мозга больных бактериальными менингитами выявил сильную прямую связь регистрации менингоэнцефалита, ликворных кист, дислокации головного мозга, признаков субарахноидального кровоизлияния (САК) и центрального понтийного миелолиза от тяжести бактериального менингита (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ корреляционной зависимости нейровизуализационной патологии от тяжести бактериального менингита

Заключение МРТ/КТ	Встречаемость патологии от тяжести бактериального менингита		Корреляция регистрируемой патологии от тяжести бактериального менингита	
	Средне-тяжелое течение (n=11)	Тяжелое течение (n=18)	Коэффициент Спирмена <0,37<0,48	достоверность
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	27,3% (3)	38,9% (7)	0,39	p <0,05
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	0	16,7% (3)	0,63	p<0,01
ЛОР-патология (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита, отита)	36,4% (4)	22,2% (4)	0,25	p>0,05
Последствия ЧМТ (постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга)	18,2% (2)	11,1% (2)	0,42	p>0,05
Ликворные кисты	0	5,6% (1)	0,64	p<0,01

Продолжение таблицы 25				
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвексимального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	36,4% (4)	27,8% (5)	0,26	p>0,05
Наружная и внутренняя гидроцефалия	18,2 (2)	11,1% (2)	0,42	p>0,05
Тривентрикулярная гидроцефалия	18,2 (2)	11,1% (2)	0,42	p>0,05
Латеральная дислокация срединных структур головного мозга	0	5,6% (1)	0,64	p<0,01
САК в желудочки г.м	0	5,6% (1)	0,64	p<0,01
Центральный понтийный миелолиз	0	11,1% (2)	0,63	p<0,01

Для выяснения связи между регистрируемой нейровизуализационной патологией головного мозга и возрастом обследуемых в группе больных бактериальными менингитами нами проведен корреляционный анализ с подсчетом коэффициента Спирмена (Таблица 26).

Таблица 26 – Зависимость регистрируемой патологии головного мозга от возраста обследуемых (коэффициент Спирмена)

Заключение МРТ/КТ	Больные бактериальными менингитами	
	коэффициент Спирмена <0,37<0,48	достоверность
Патологии не выявлено	-0,44	p<0,05
Ишемические изменения в белом веществе головного мозга различной степени	0,55	p<0,01
Проявления менингоэнцефалита в виде кортикальных и лептоменингеальных изменений, либо воспалительные отек и инфильтрация вещества и оболочек мозга	0,34	p>0,05
ЛОР-патология (визуализационные признаки сфеноидита, фронтита, гайморита, отита)	-0,03	p>0,05
Последствия ЧМТ (постконтузионные рубцово-атрофические изменения вещества мозга)	0,14	p>0,05
Ликворные кисты	0,47	p≤0,05
Наружная заместительная гидроцефалия (Расширение конвекситального субарахноидального пространства и легкая кортикальная атрофия)	0,04	p>0,05
Наружная и внутренняя гидроцефалия	0,51	p<0,01
Тривентрикулярная гидроцефалия	0,44	p<0,05
Латеральная дислокация срединных структур головного мозга	0,50	p<0,01
САК в желудочки головного мозга	-	-

Продолжение таблицы 26		
Венозная мальформация	-	-
Аномалия Арнольда Киари (дистопия миндаликов мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 0,5 см)	0,50	p<0,01
Центральный понтийный миелинолиз	0,31	p>0,05

Как видно из таблицы 26, бóльшая часть патологических нейровизуализационных изменений головного мозга зависела от возраста у больных бактериальными менингитами. Однако регистрация признаков менингоэнцефалита, ликворных кист, сопутствующей ЛОР-патологии, наружной заместительной гидроцефалии, центрального понтийного миелинолиза у больных бактериальными менингитами не имела корреляционной зависимости от возраста обследуемых.

Таким образом, анализ нейровизуализационной патологии головного мозга у больных бактериальными менингитами выявил достоверно высокую регистрацию признаков менингоэнцефалита у 10,3% (3), ликворных кист 3,5% (1), дислокации головного мозга 3,5% (1), признаков субарахноидального кровоизлияния 3,5% (1) и центрального понтийного миелинолиза 7% (2), диагностированных только у больных тяжелым течением нейроинфекции (критерий χ^2 , p<0,05, Спирмена p≤0,01). Другая нейровизуализационная патология головного мозга встречалась у больных бактериальными менингитами была в четко выраженной прямой корреляционной зависимости от возраста обследуемых.

3.2.3 Особенности церебральной гемодинамики у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Транскраниальное триплексное сканирование (ТТС) артерий Виллизиева круга проводилось 20-ти пациентам бактериальными менингитами в период реконвалесценции. Возраст пациентов от 29 до 56 лет, средний 39 ± 13 лет. Этиология менингитов у обследуемых была менингококковой (15), пневмококковой (3), стафилококковой (2), и неуточнённой (1). Острый период менингитов у обследуемых пациентов протекал со среднетяжелым (10) и тяжелым течением (10). Сравнение проводилось с группой контроля в 10 человек в возрасте 22–30 лет, средний возраст 24 ± 2 года.

Оценивались следующие показатели:

1. Степень выраженности изменений параметров линейной скорости кровотока (ЛСК), средней скорости кровотока (ССК) и индекса сопротивления (Pi) артерий головного мозга и линейной скорости кровотока вен Розенталя в сравнении с контрольной группой.

2. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных от силы головных болей по шкале ВАШ в острый период бактериального менингита.

3. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга от этиологии (пневмококкового) менингита.

4. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга от тяжести острого периода бактериального менингита.

5. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных бактериальными менингитами от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период.

6. Зависимость степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных бактериальными менингитами в зависимости от возраста.

Анализ показателей транскраниального триплексного сканирования (ТТС) артерий Виллизиева круга у больных бактериальным менингитом в период реконвалесценции выявил увеличение скоростных показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и средней скорости кровотока (ССК) артерий основания головного мозга в разной степени у всех обследуемых пациентов 100% (10). Повышение линейных и средних скоростных показателей наблюдалось в переднемозговых артериях в 70% (14) ($\chi^2=4,4$, $p<0,01$), в среднемозговых артериях 100%(20) ($\chi^2=5,2$, $p<0,01$), в заднемозговых артериях 50% (10) ($\chi^2=3,9$, $p<0,01$), основной артерии 100% (20) ($\chi^2=3,2$, $p<0,01$). Линейные скоростные показатели вен Розенталя больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции свидетельствуют об увеличении их параметров у 100% (20) пациентов в сравнении с группой контроля ($\chi^2=6,9$, $p<0,001$), что можно интерпретировать, как существенное затруднение венозного оттока.

Результаты линейных и средних скоростей сосудов головного мозга представлены на рисунке 33 и 34 соответственно.

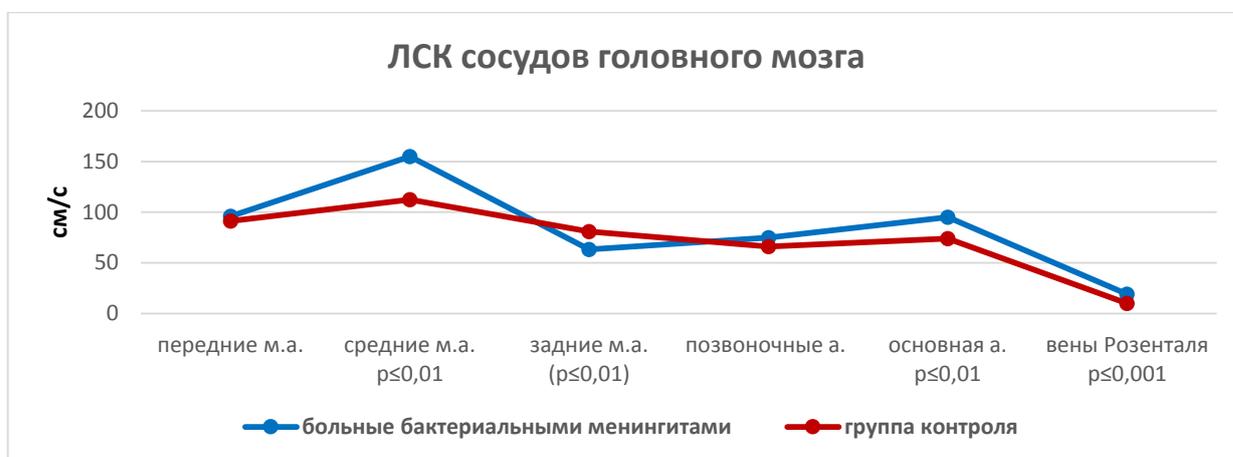


Рисунок 33 – Показатели ЛСК сосудов головного мозга у больных гнойными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля (критерий χ^2).

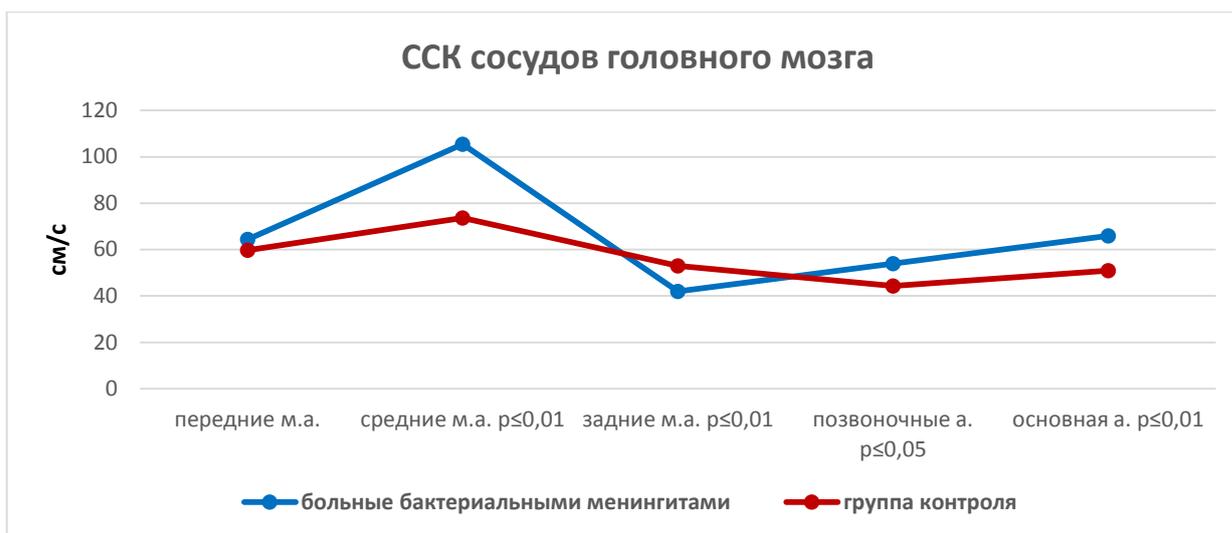


Рисунок 34 – Показатели ССК артерий головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля (критерий χ^2).

Показатели индекса сопротивления, отражающие состояние сосудистого тонуса, повышались в передних, средних, задних и основных мозговых артериях, в позвоночных артериях индексы P_i в сравнении с контрольной группой не менялись (Рисунок 35).

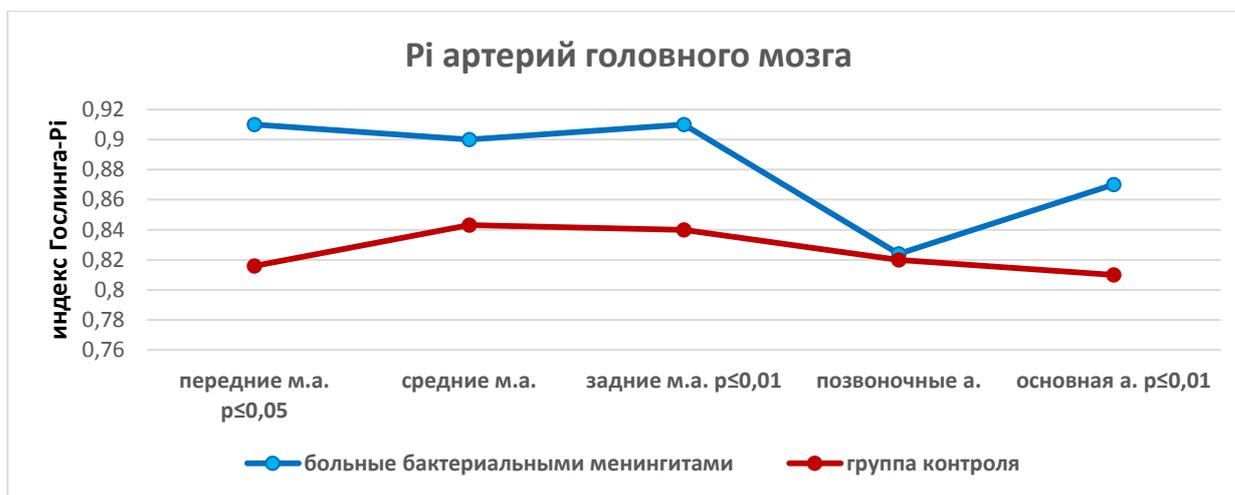


Рисунок 35 – Показатели индексов сопротивления (P_i) артерий головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля (критерий χ^2).

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных в период реконвалесценции от степени выраженности головных болей по шкале ВАШ в острый период бактериального менингита корреляционной зависимости не выявил.

Выявлена прямая корреляционная зависимость (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) линейной скорости кровотока по венам Розенталя и среднемозговых артерий от показателей силы головных болей по шкале ВАШ на момент выписки больных бактериальными менингитами из стационара (Рисунок 36).

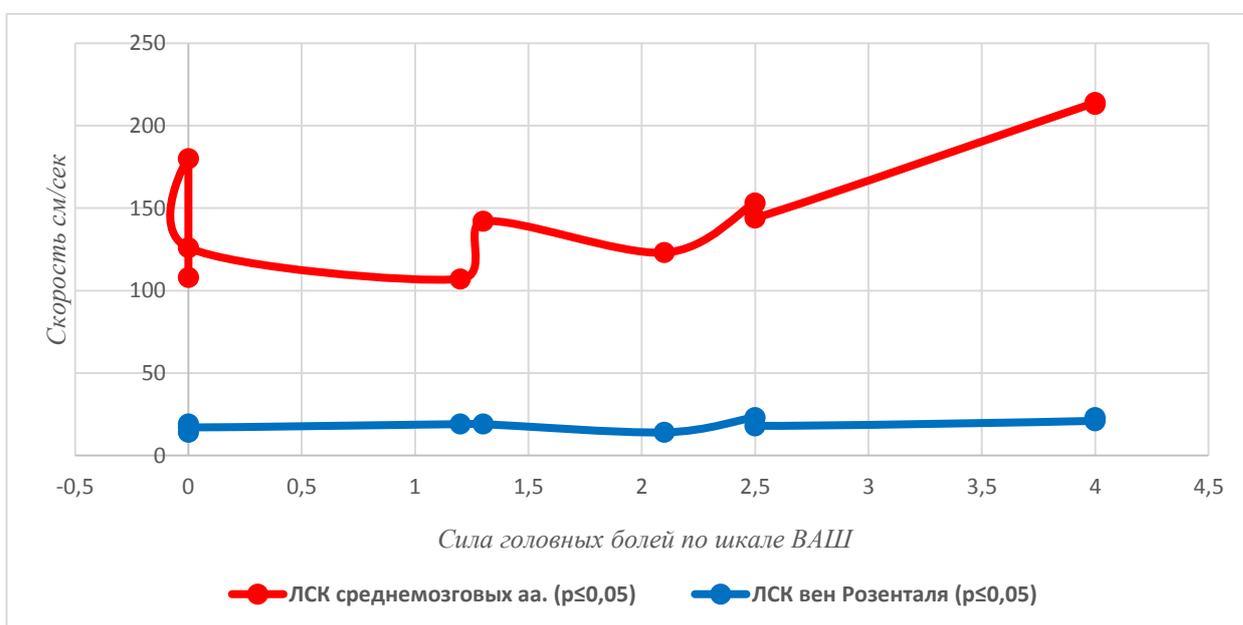


Рисунок 36 – Динамика линейных скоростных показателей среднемозговых артерий и вен Розенталя больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от силы головных болей по шкале ВАШ в острый период.

Анализ показателей линейных, средних скоростей и индекса сопротивления артерий головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции от степени выраженности головных болей по шкале ВАШ в острый период, ранний период выздоровления и на момент выписки из стационара корреляционной зависимости не выявил.

Анализ показателей линейных, средних скоростей и индекса сопротивления сосудов головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции от этиологии менингита корреляционной зависимости не выявил.

Анализ показателей ТТС сосудов головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции от степени тяжести острого периода менингита выявил прямую корреляционную зависимость (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) повышения ЛСК и ССК передних мозговых, средних мозговых и позвоночных артерий (Рисунок 37, 38).

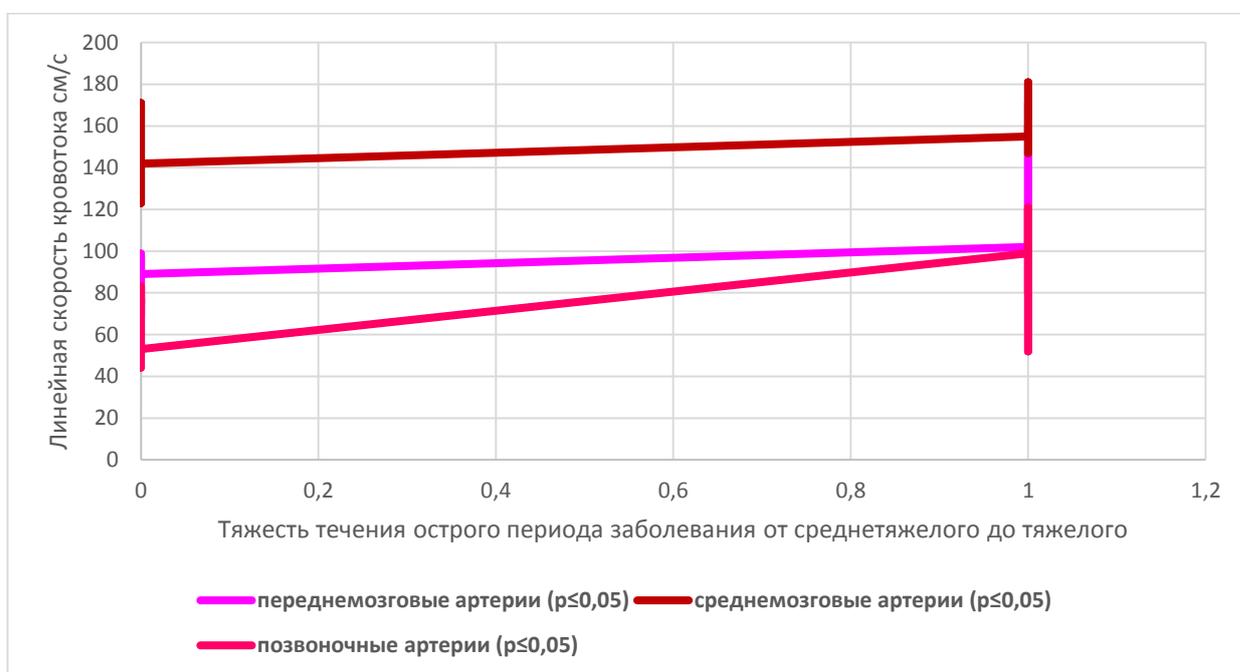


Рисунок 37 – Динамика линейных скоростных (ЛСК) показателей артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от тяжести течения острого периода менингита.

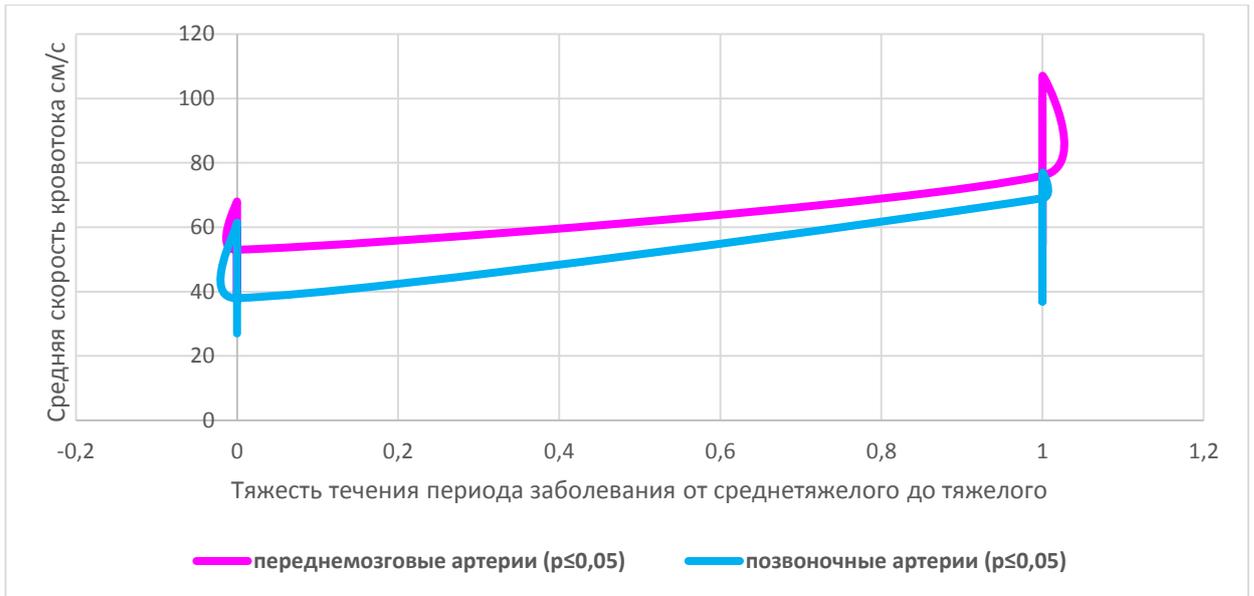


Рисунок 38 – Динамика средних скоростных (ССК) показателей артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от тяжести течения острого периода менингита.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС артерий и вен Виллизиева круга больных бактериальными менингитами от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период выявил сильную прямо пропорциональную зависимость (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) увеличения показателей линейных и средних скоростей передних мозговых, средних мозговых и позвоночных артерий от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в период реконвалесценции. Схематично зависимость изображена на рисунках 39, 40.

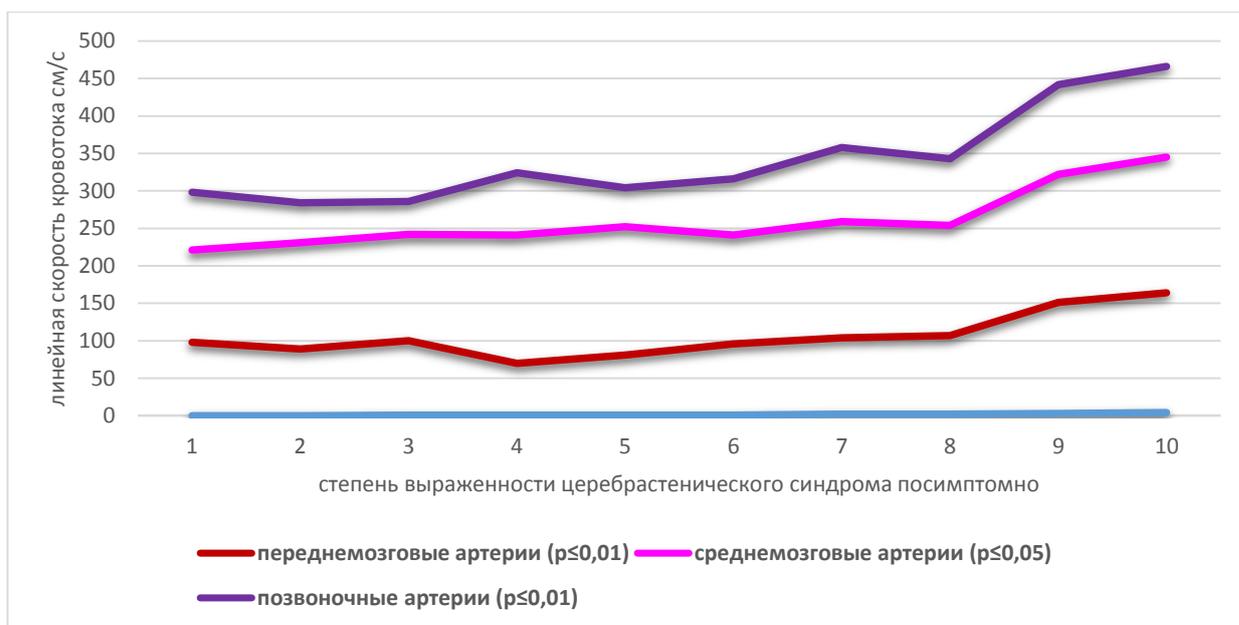


Рисунок 39 – Динамика показателей линейных скоростей кровотока (ЛСК) артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от степени выраженности (по симптомам) церебрального синдрома в наблюдаемый катамнестический период.

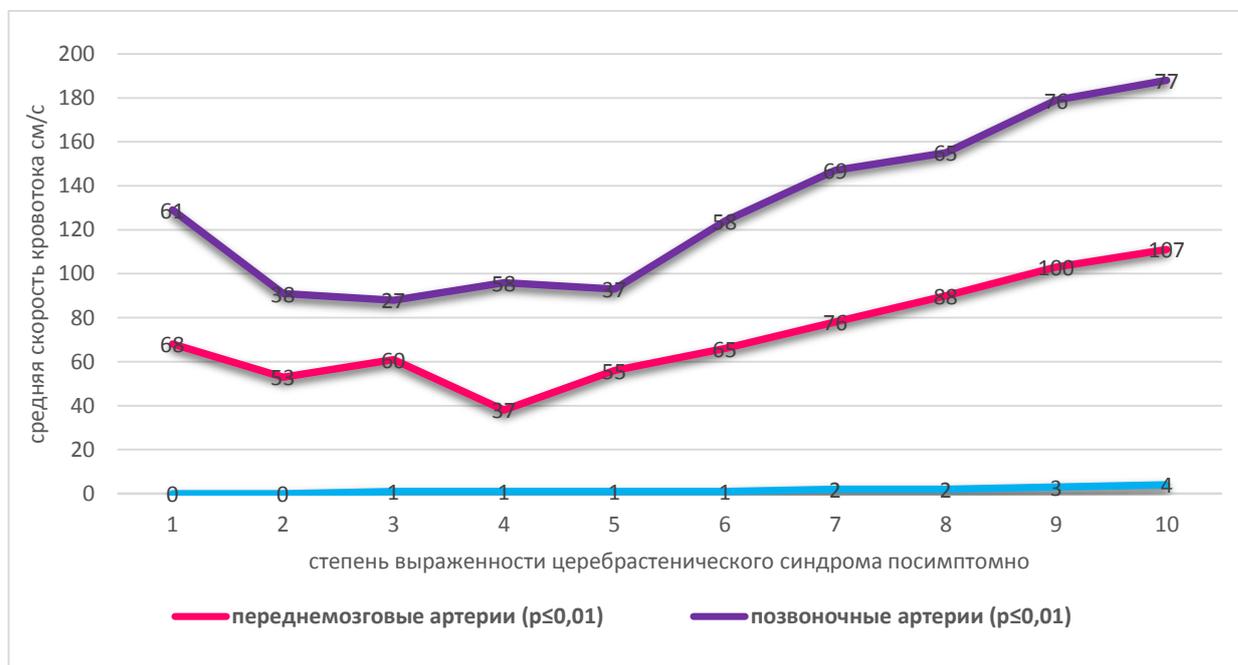


Рисунок 40 – Динамика показателей средних скоростей кровотока (ССК) артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от степени выраженности (по симптомам) церебрального синдрома в наблюдаемый катамнестический период.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга больных бактериальными менингитами выявил сильную прямую зависимость увеличения скоростных показателей переднемозговых (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) и среднемозговых артерий (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) от возраста обследуемых. Данные представлены на рисунке 41 и 42.

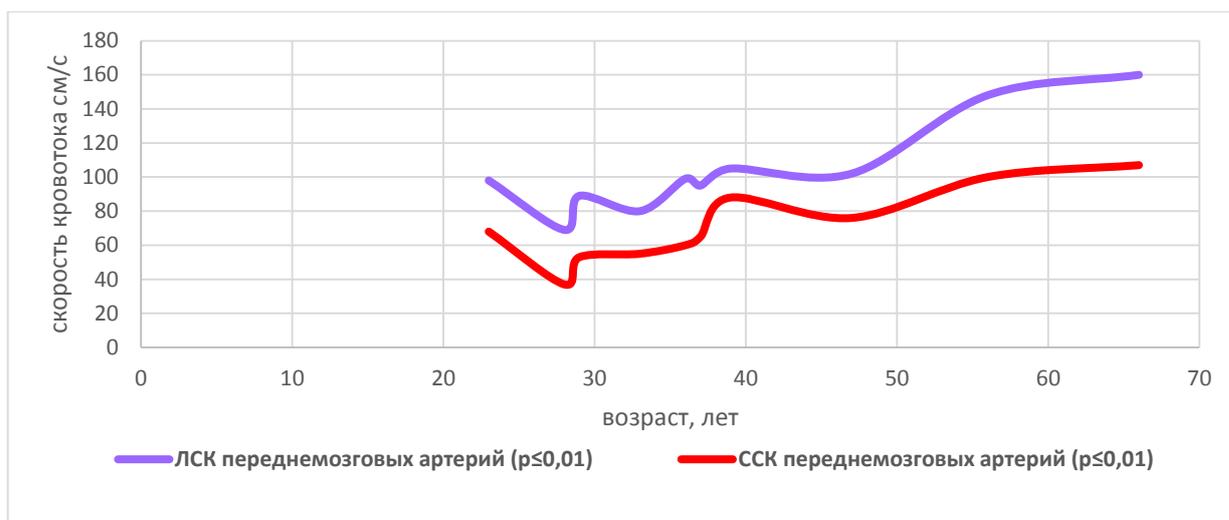


Рисунок 41 – Динамика показателей линейных и средних скоростей кровотока переднемозговых артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от возраста.

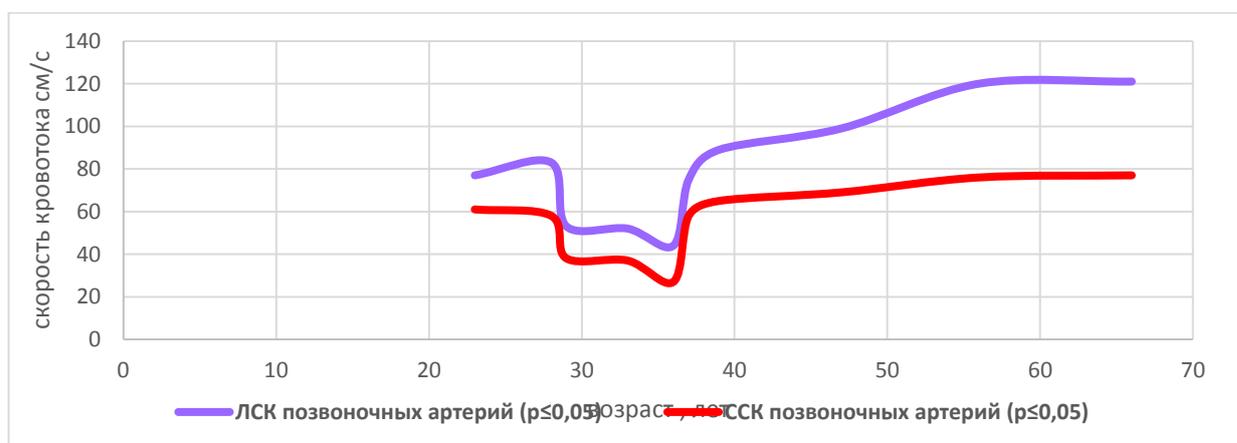


Рисунок 42 – Динамика показателей линейных и средних скоростей кровотока позвоночных артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от возраста.

Таким образом, анализ показателей ТТС сосудов головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции выявил значительные (у 100% обследуемых) отклонения гемодинамических показателей в артериях Виллизиева круга и венах Розенталя.

Показатели линейной скорости кровотока по венам Розенталя и среднемозговых артерий у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции зависели (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) от силы головных болей по шкале ВАШ в раннем восстановительном периоде заболевания.

Показатели линейных, средних скоростей и индекса сопротивления сосудов головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции не зависели от этиологии менингита.

Показатели ЛСК и ССК передних мозговых, средних мозговых и позвоночных артерий головного мозга больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции коррелировали (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) со степенью тяжести острого периода менингита.

Выявленная прямая зависимость (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) увеличения показателей линейных и средних скоростей передних мозговых, средних мозговых и позвоночных артерий от степени выраженности церебрастенического синдрома у обследуемых больных в период реконвалесценции может лежать в основе патогенеза клинических проявлений церебрастении у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Выявленная сильная прямая зависимость увеличения скоростных показателей переднемозговых (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) и среднемозговых артерий (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) от возраста больных бактериальными менингитами (возраст пациентов от 23 до 66 лет, средний 39 ± 13 лет) соответствует тенденции повышения всех гемодинамических показателей ТТС сосудов Виллизиева круга старше 60 лет у здоровых взрослых [134].

3.2.4 Результаты нейроофтальмологического исследования больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

3.2.4.1 Результаты традиционного офтальмологического обследования больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Офтальмологическое обследование больных бактериальными менингитами ($n=30$) менингококковой этиологии в возрасте от 29 до 76 лет (средний возраст $57\pm 14,2$ года) среднетяжелого (12) и тяжелого (18) течения в период реконвалесценции (1–110 дней с момента выписки из стационара) включало определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности с использованием аппарата Рота, таблиц Сивцева-Головина без коррекции и с коррекцией по общепризнанной методике в период реконвалесценции. Прямая и обратная офтальмоскопия с помощью прямого офтальмоскопа в условиях медикаментозного мидриаза больным бактериальными менингитами проводилась дважды: в острый период и в период реконвалесценции. Сравнение проводилось с контрольной группой ($n=20$), средний возраст $24\pm 2,6$ года.

Анализ остроты зрения у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции выявил в среднем остроту зрения 0,98. В контрольной группе средняя острота зрения равна 1.

Анализ офтальмоскопии глазного дна у больных бактериальными менингитами в острый период выявил признаки застойных явлений на глазном дне у 40% (12) пациентов (6 тяжелым течением, 6 средней тяжести) и признаки глаукомы у 10% (3) пациентов. Офтальмоскопия глазного дна в период реконвалесценции выявила признаки застойных явлений на глазном дне у 20% (6) пациентов тяжелым течением и признаки глаукомы у тех же пациентов, что и в остром периоде (Рисунок 43).

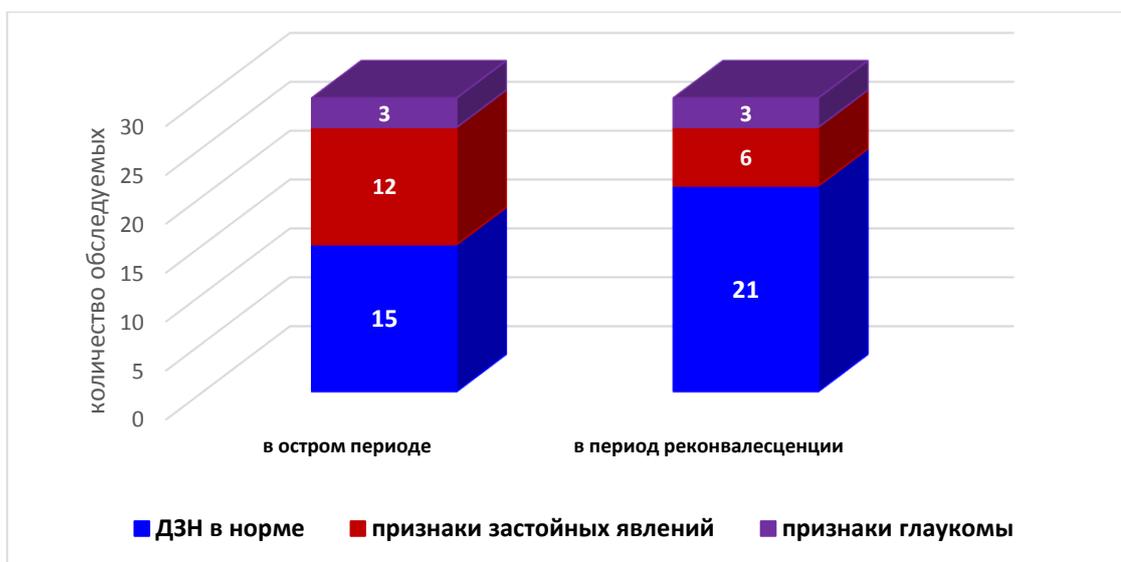


Рисунок 43 – Динамика изменений на глазном дне (прямая и обратная офтальмоскопия) у больных менингококковыми менингитами в острый период и период реконвалесценции.

Анализ застойных явлений на глазном дне в остром периоде с помощью прямой и обратной офтальмоскопии у больных менингококковыми менингитами корреляционной связи (коэффициент Спирмена $r > 0,05$) с тяжестью менингита, возрастом, полом и остротой зрения пациентов не выявил.

Анализ зависимости изменений глазного дна в период реконвалесценции от тяжести бактериального менингита, возраста, пола, остроты зрения пациентов, сроков обследования выявил связь обнаруженных застойных явлений на глазном дне от тяжести течения (коэффициент Спирмена $r \leq 0,05$).

Таким образом, анализ исследования глазного дна и остроты зрения у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции выявил большую частоту обнаружения застойных явлений на глазном дне в катамнестический период наблюдения (с 1 по 110 день с момента выписки из стационара) у больных, перенесших менингит тяжелого течения менингококковой этиологии.

3.2.4.2 Результаты кинетической и статической периметрии больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Оценка состояния поля зрения проводилась с помощью компьютерной статической и кинетической периметрии у больных бактериальными менингитами менингококковой этиологии (n=10) тяжелого (6) и среднетяжелого (4) течения в период реконвалесценции и учитывались следующие показатели: средняя светочувствительность сетчатки (MS) в децибелах (dB) в целом и по секторам, среднее отклонение или средний дефект (MD) – общая разница между нормальной светочувствительностью (с учетом возраста) и светочувствительностью сетчатки у данного пациента в dB, квадратный корень от депрессии потерь (вариабельности дефектов, sLV), являющихся мерой отличия поля зрения пациента от нормативного возрастного поля зрения с учетом возможного разброса показателей видимости метки от рефракции, прозрачности сред, возраста и других факторов и отражающей выраженность очаговых периметрических поражений. Средний возраст больных менингококковыми менингитами в группе обследованных составил $57\pm 14,2$ лет. Сравнение проводилось с контрольной группой (n=10), средний возраст $24\pm 2,6$ года.

Анализ показателей периметрии у больных гнойными менингококковыми менингитами в период реконвалесценции в сравнении с контрольной группой выявил снижение средней светочувствительности сетчатки (MS) у 80% (8) больных (4 – среднетяжелым, 4 – тяжелым течением) ($\chi^2=5,9$, $p<0,01$), увеличение среднего отклонения (MD) у 90% (9) больных (4 – среднетяжелым, 5 – тяжелым течением) ($\chi^2=4,5$, $p<0,01$), и увеличение вариабельности (sLV) у 100% (10) обследуемых ($\chi^2=2,4$, $p<0,05$) (Рисунок 44).

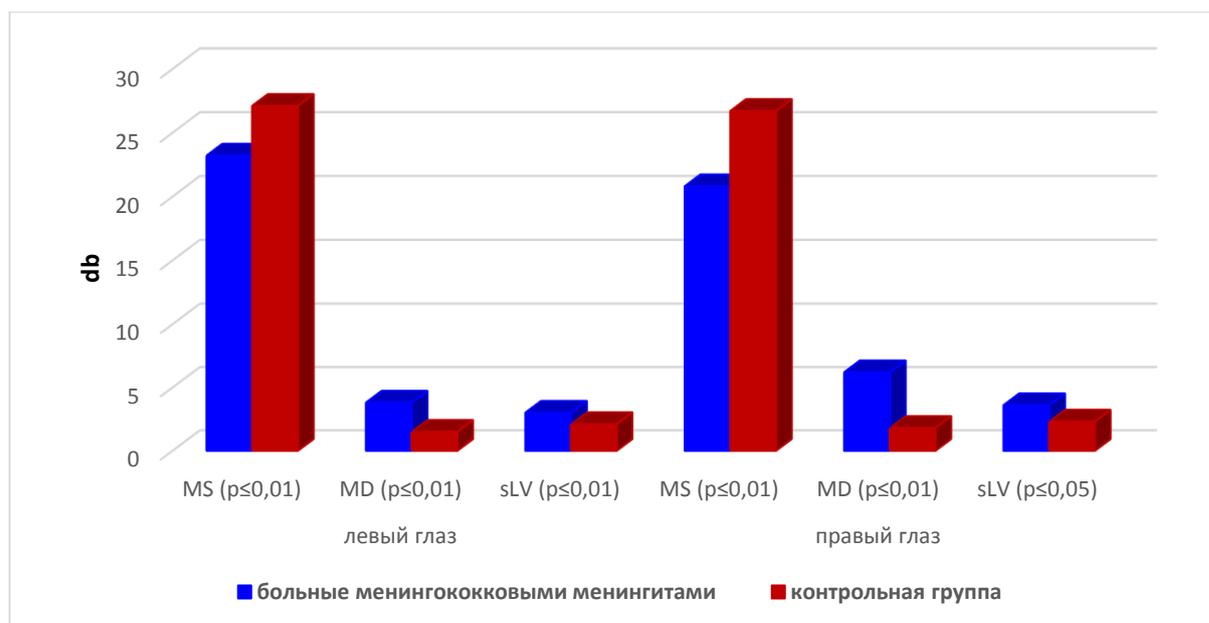


Рисунок 44 – Показатели периметрии у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции в сравнении с группой контроля (критерий χ^2).

Анализ динамики изменений показателей периметрии у больных менингококковыми менингитами в зависимости от времени обследования пациентов (с 1-го по 110 дни с момента выписки из стационара) выявил прямую корреляционную зависимость снижения показателя средней светочувствительности от длительности восстановительного периода и возраста обследуемых (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) (Рисунок 45, 46). К 110 дню наблюдаемого катамнестического периода у больных гнойными менингитами показатель средней светочувствительности не нормализовался.

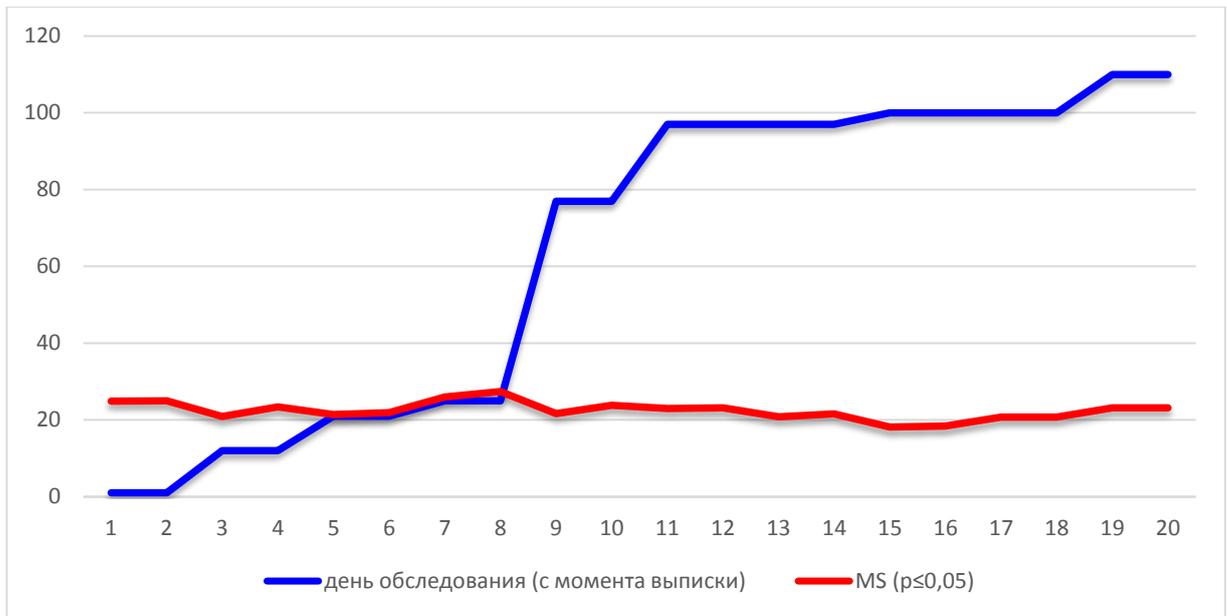


Рисунок 45 – Динамика зависимости показателя средней светочувствительности (MS) от периода реконвалесценции больных бактериальными менингококковыми менингитами.

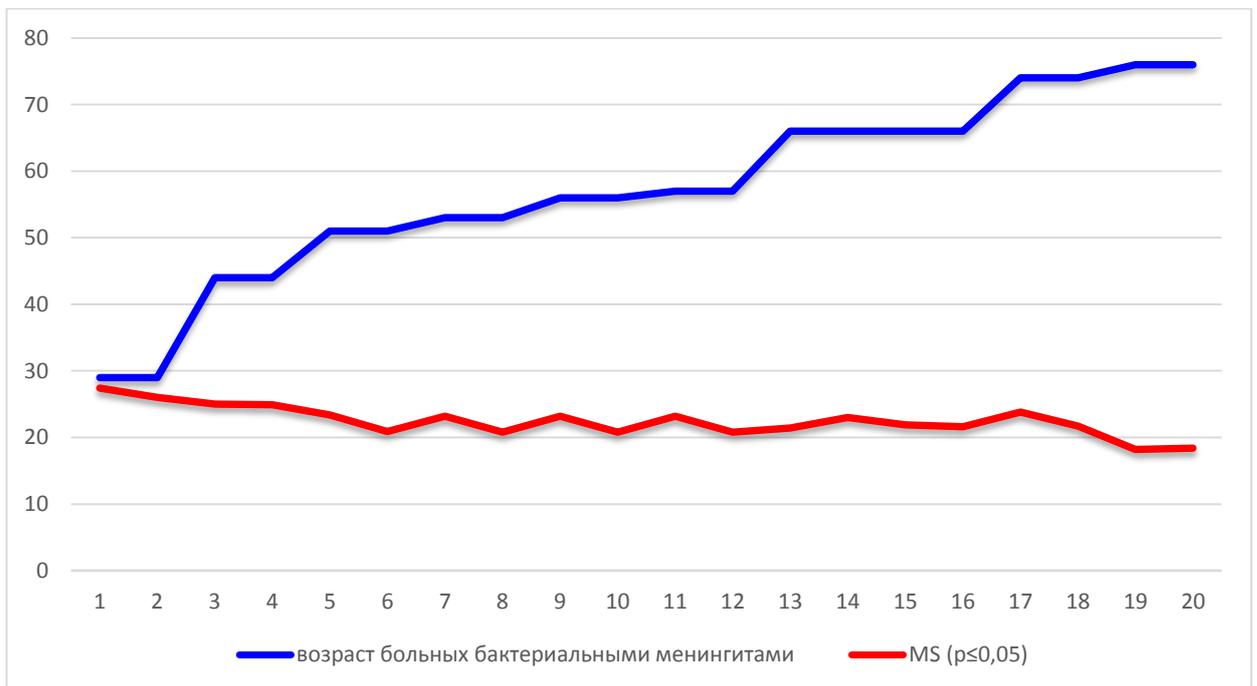


Рисунок 46 – Динамика зависимости показателя средней светочувствительности (MS) от возраста больных бактериальными менингитами.

Анализ зависимости показателей статической и динамической периметрии у больных менингококковыми менингитами от тяжести течения и этиологии

менингита, остроты зрения, изменений глазного дна в острый период и период реконвалесценции пациентов корреляционной зависимости не выявил.

Таким образом анализ периметрических показателей выявил достоверное снижение светочувствительности у 90% (9) больных гнойными менингококковыми менингитами в период реконвалесценции по сравнению с контрольной группой (критерий χ^2 $p < 0,01$), снижение показателей происходило пропорционально времени восстановительного периода и возраста больных менингококковыми менингитами.

3.2.4.3 Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Морфометрическое исследование диска зрительного нерва у больных менингококковыми менингитами, тяжелого и среднетяжелого течения в период реконвалесценции (n=10) осуществлялось с помощью оптического когерентного томографа.

По результатам заключения ОКТ зрительного нерва больных менингококковыми менингитами у 6 обследуемых (60%) выявлено уменьшение экскавации СПВС (4 – тяжелого, 2 – среднетяжелого течения). В контрольной группе на ОКТ изменений со стороны зрительного нерва не обнаружено (Таблица 27).

Таблица 27 – Результаты оптической когерентной томографии зрительного нерва у больных менингококковыми менингитами

Обследуемые	Заключение ОКТ зрительного нерва	Количество обследуемых
Больные менингококковыми менингитами (n=10)	уменьшена экскавация СПВС	6 (60%)
	толщина СПВС в норме	6 (60%)
Контрольная группа (n=10)	толщина СПВС в норме	10 (100%)

Анализ морфометрических показателей выявил у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции достоверное (коэффициент Стьюдента) уменьшение площади нейроретинального пояска (Rim Area) ($p \leq 0,05$), увеличение соотношения площади диска зрительного нерва к площади экскавации (Cup/Disc Area Ratio) (с правого глаза $p \leq 0,05$), увеличение соотношения вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва (Cup/Disc Vert. Ratio) ($p \leq 0,05$) (Рисунок 47).

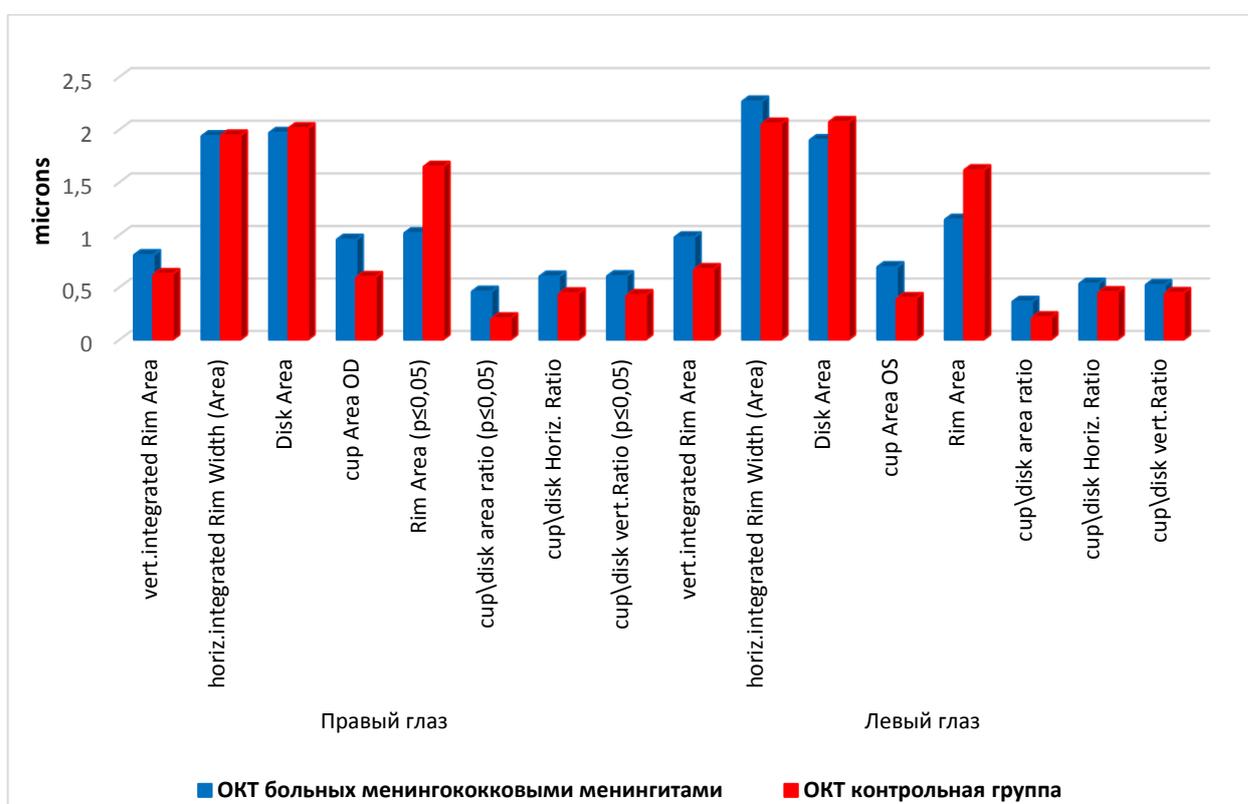


Рисунок 47 – Распределения средних морфометрических показателей оптической когерентной томографии у больных менингококковыми менингитами в сравнении с группой контроля.

Анализ корреляционной зависимости показателей ОКТ у больных менингококковыми менингитами от тяжести острого менингита, остроты зрения пациентов, и времени обследования (с 1 по 110 день с момента выписки из стационара) достоверной корреляционной зависимости не выявил (у пациентов

диагностировано уплощение экскавации зрительного нерва с 1 по 110 день с момента выписки из стационара).

Анализ связи показателей ОКТ в период реконвалесценции с осмотром глазного дна в острый период у больных менингококковыми менингитами (застойные явления глазного дна в острый период диагностированы у 5 больных (50%)) выявил сильную прямую корреляционную зависимость (критерий Спирмена $p \leq 0,01$) изменения всех показателей ОКТ зрительного нерва от застойных явлений глазного дна диагностированных в острый период у больных менингококковыми менингитами.

Анализ связи показателей ОКТ в период реконвалесценции с осмотром глазного дна в период реконвалесценции у больных менингококковыми менингитами корреляционной зависимости не выявил (ни у одного больного в момент обследования в период реконвалесценции застойных явлений на глазном дне не выявлено).

Таким образом, анализ показателей ОКТ у больных менингококковыми менингитами выявил изменения у 60% пациентов, не зависящих от тяжести острого периода менингита, остроты зрения и длительности наблюдаемого катамнестического периода. Обнаружение уплощения экскавации зрительного нерва у больных бактериальными менингитами в различные сроки выздоровления свидетельствует о длительном периоде восстановления диагностируемых показателей (более 110 дней с момента выписки из стационара). Выявленная сильная прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) уплощения экскавации зрительного нерва с диагностированными застойными явлениями глазного дна в остром периоде у больных гнойными менингитами может указывать на патогенез изменений зрительного нерва у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции и требует дальнейшего изучения этого вопроса.

3.2.4.4 Результаты зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Оценка функционального состояния зрительного нерва проводилась с помощью записи потенциалов с сетчатки (ретины) – электроретинограммы (ЭРГ) с записью параметров амплитуды и латентности α - и β - волн. Также проводились зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн с оценкой латентности N75 (проекция генерации конвекситальной области – 17-е поле по Бродману), P100 (генерация в коре стриатума – 17–18 поле) и N145 (генерация проекции области зрительного анализатора, поля 18 и 19), и оценкой амплитуды N75–P100 и P100–N145. ЭРГ и ЗВП на реверсивный шахматный паттерн проводилось 8 больным менингитами менингококковой этиологии (6 – тяжелым, 2 – среднетяжелым течением) в период реконвалесценции. Сравнение проводили с группой контроля (n=9).

Анализ параметров зрительных вызванных потенциалов выявил снижение латентности N145 (генерация в коре стриатума и поля 18 и 19) у 75% (6) больных бактериальными менингитами тяжелого течения по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=2,7$, $p<0,01$). Показатели амплитуды ЗВП у больных менингококковыми менингитами от контрольной группы достоверно не отличались (Рисунок 48).

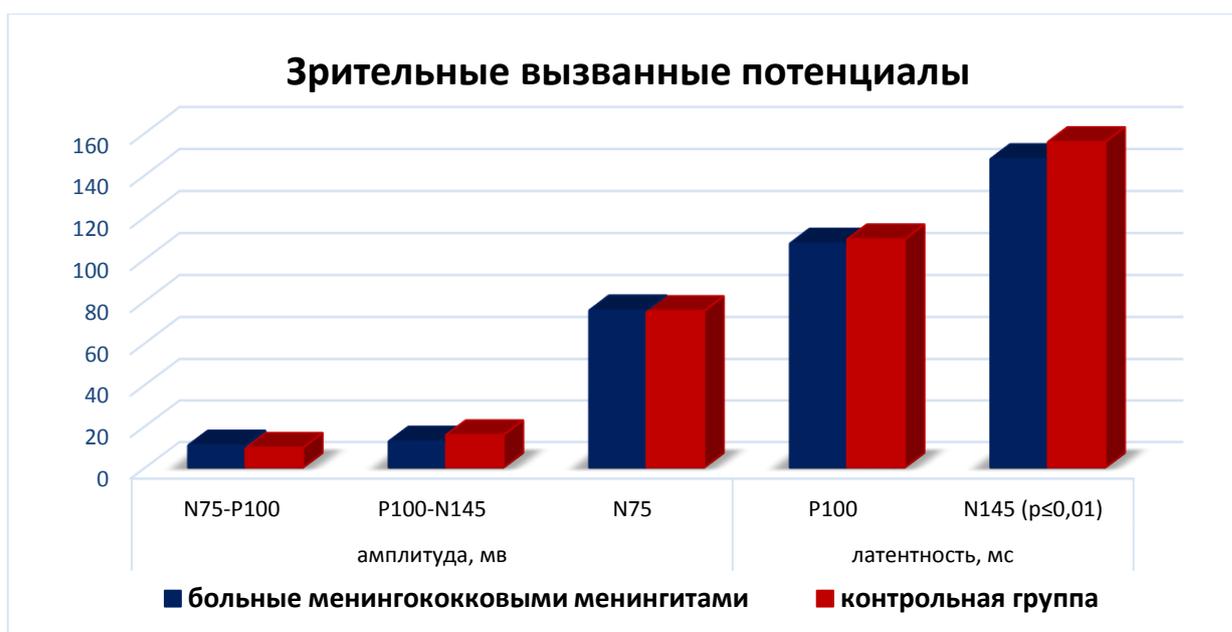


Рисунок 48 – Распределение средних параметров ЗВП у больных менингококковыми менингитами в сравнении с контрольной группой (критерий χ^2).

Выявлена зависимость нормализации параметров латентности ЗВП у больных менингококковыми менингитами от времени периода реконвалесценции (с момента выписки из стационара). Обнаружена зависимость снижения параметров амплитуды P100-N145 и удлинения латентности P100 у больных менингококковыми менингитами с застойными явлениями на глазном дне в острый период болезни, и увеличения амплитуды N75-P100 и снижения параметров латентности N145 с застойными явлениями на глазном дне в период реконвалесценции. Сильной корреляционной зависимости изменения параметров ЗВП у больных менингококковыми менингитами от регистрации уплощения экскавации зрительного нерва на ОКТ не выявлено. Анализ зависимости изменений параметров зрительных потенциалов у больных менингитами от тяжести заболевания в остром периоде болезни и остроты зрения обследуемых зависимости не выявил (Таблица 28).

Таблица 28 – Анализ зависимости параметров ЗВП у больных бактериальными менингитами от исследуемых признаков (коэффициент Спирмена)

Исследуемый признак	амплитуда, мВ			латентность, мс	
	N75–P100	P100–N145	N75	P100	N145
Возраст (коэффициент Спирмена)	0,2	0,46	0,81	0,63	0,82
Критерий значимости	p>0,05	p≤0,05	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01
ОКТ (коэффициент Спирмена)	-0,2	-0,2	0,31	0,38	0,43
Критерий значимости	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p≤0,05	p>0,05
ДЗН в острый период (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	-0,32	-0,5	0,2	0,38	-0,1
Критерий значимости	p>0,05	p≤0,05	p>0,05	p≤0,05	p>0,05
ДЗН в период реконвалесценции (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	0,37	0,1	0,2	0,2	-0,67
Критерий значимости	p≤0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p≤0,01
Период обследования (1–110 сутки с момента выписки из стационара) (коэффициент Спирмена)	-0,34	-0,1	0,31	0,5	-0,67
Критерий значимости	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p≤0,01	p≤0,01
Тяжесть острого периода (коэффициент Спирмена)	-0,04	-0,01	-0,24	-0,1	-0,43
Критерий значимости	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Острота зрения (коэффициент Спирмена)	0,002	-0,2	0,1	0,2	-0,03
Критерий значимости	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Анализ параметров электроретинографии у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции выявил значительное увеличение латентного периода α -волн у 50% (4) обследуемых (тяжелое течение) ($\chi^2=3,8$, $p<0,01$) и β - волн у 87,5% (7) пациентов (5 – тяжелым, 2 – среднетяжелым течением) ($\chi^2=9,6$, $p<0,01$) и снижение амплитуды α - волны у 37,5% (3) больных (тяжелым течением) ($\chi^2=2,1$, $p<0,05$) по сравнению с группой контроля (Рисунок 49).

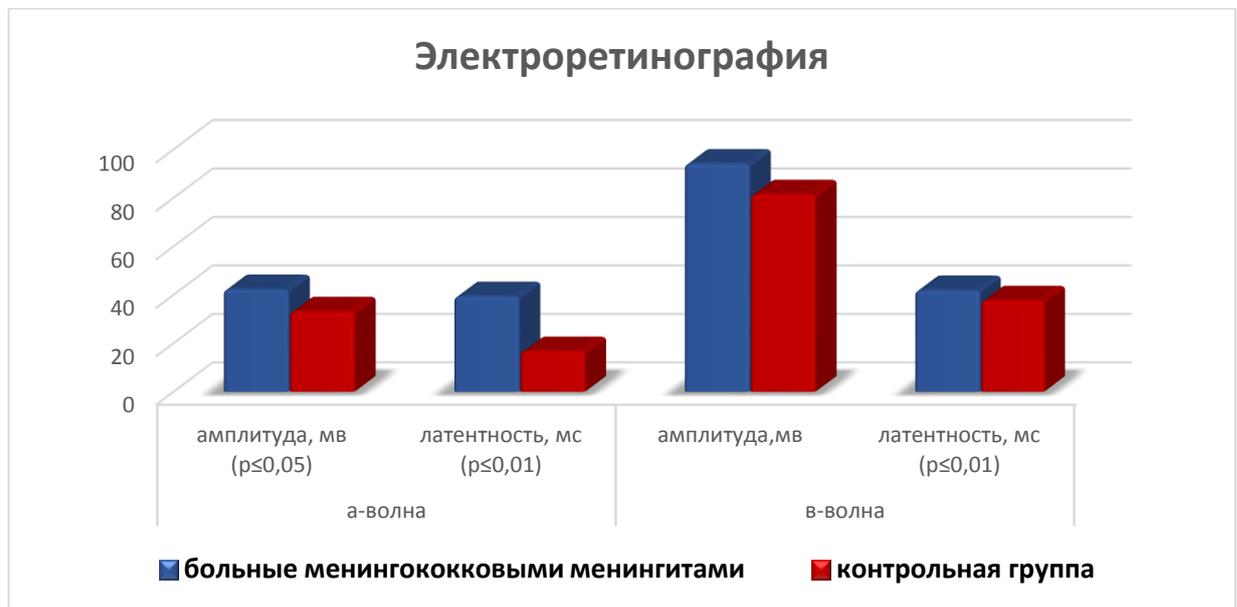


Рисунок 49 – Распределение средних параметров ЭРГ у больных менингококковыми менингитами в сравнении с контрольной группой (критерий χ^2).

Анализ зависимости изменений параметров электроретинографии у больных менингококковыми менингитами от тяжести бактериальных менингитов выявил увеличение амплитуды α -волны у больных, переболевших менингитами тяжелой степени. Выявлена корреляционная зависимость изменения параметров ЗВП больных менингококковыми менингитами с признаками уплощения экскавации зрительного нерва по данным ОКТ (коэффициент Спирмена $p\leq 0,01$). Обнаружена зависимость увеличения параметров амплитуды α -волны у больных менингококковыми менингитами с застойными явлениями на глазном дне в

острый период болезни, и увеличения амплитуды α - и β - волн у больных с застойными явлениями на глазном дне в период реконвалесценции. Зависимости изменения параметров ЭРГ у больных менингококковыми менингитами от возраста пациентов, остроты зрения, времени периода реконвалесценции (с момента выписки из стационара) не обнаружено (Таблица 29).

Таблица 29 – Анализ зависимости параметров ЭРГ у больных бактериальными менингитами от исследуемых признаков (коэффициент Спирмена)

Исследуемый признак	α -волны		β -волны	
	амплитуда, мВ	латентность , мс	амплитуда, мВ	латентность, мс
Возраст (коэффициент Спирмена)	-0,3	0,34	-0,2	0,1
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ОКТ (коэффициент Спирмена)	-0,42	0,52	-0,38	0,46
Критерий значимости	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
ДЗН в острый период (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	0,6	0,36	-0,1	-0,1
Критерий значимости	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ДЗН в период реконвалесценции (застойные явления) (коэффициент Спирмена)	0,62	-0,03	0,56	0,1
Критерий значимости	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$
Период обследования (1–110 сутки с момента выписки из стационара) (коэффициент Спирмена)	0,3	0,3	-0,35	-0,1
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Продолжение таблицы 29				
Тяжесть острого периода (коэффициент Спирмена)	0,6	0,3	0,2	0,1
Критерий значимости	$p \leq 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Острота зрения (коэффициент Спирмена)	-0,02	0,2	0,1	0,36
Критерий значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таким образом, анализ параметров зрительных потенциалов (генерация в коре стриатума и поля 18 и 19) и электроретинографии (потенциалы с сетчатки) у больных менингококковыми менингитами выявил нарушение зрительной афферентации у 75% (6 – тяжелого течения) обследуемых по данным ЗВП и 87,5% (6 – тяжелого, 1 – среднетяжелого течения) пациентов по данным ЭРГ в сравнении с контрольной группой. Параметры потенциалов электроретинографии являлись чувствительными (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$) показателями офтальмологических изменений (в сравнении с данными ОКТ и офтальмоскопии в остром периоде и периоде реконвалесценции) у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции по сравнению с параметрами ЗВП. Параметры ЗВП увеличивались с возрастом больных и имели тенденцию к восстановлению с течением времени восстановительного периода, однако полностью не восстанавливались к 110 дню катамнестического наблюдения.

3.2.5 Результаты исследования акустических стволовых вызванных потенциалов больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Оценка состояния слухового нерва проводилась по результатам показателей латентности I, III и V волны, а также межпиковой латентности I–III, III–V, I–V акустических стволовых вызванных потенциалов. АСВП проводилось 14 больным (5 среднетяжелого, 9 – тяжелого течения) бактериальными менингитами (10

менингококковой, 3 – пневмококковой, 1 – неуточненной этиологии) в период реконвалесценции и 10 пациентам из контрольной группы. У 21,4% (3) пациентов (тяжелого течения) диагностирована двусторонняя (2) и односторонняя (1) сенсоневральная тугоухость и у 33,3% (8) пациентов нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне. Анализ показателей вызванных потенциалов у больных бактериальными менингитами в сравнении с контрольной группой достоверных различий не выявил (Рисунок 50).

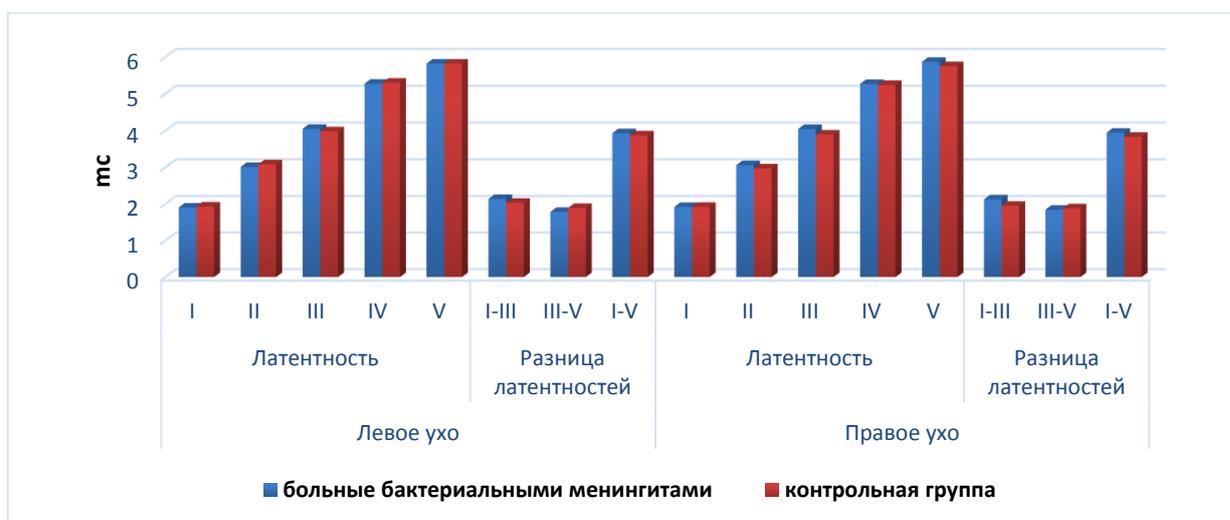


Рисунок 50 – Распределение средних параметров АСВП у больных бактериальными менингитами в сравнении с контрольной группой.

В ходе корреляционного анализа показателей акустических стволовых вызванных потенциалов больных бактериальными менингитами установлена прямая связь регистрации глухоты на АСВП с пневмококковой этиологией менингита, с мужским полом (все больные сенсоневральной тугоухостью – мужчины) и с нейровизуализационной диагностикой ЛОР-патологии, посттравматических изменений вещества головного мозга и центрального понтинного миелолиза (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$). Зависимости результатов АСВП от тяжести острого периода заболевания и сроков обследования больных гнойными менингитами не обнаружено (Таблица 30).

Таблица 30 – Анализ корреляционной зависимости сенсоневральной тугоухости (по данным АСВП) больных бактериальными менингитами от регистрируемых признаков

Показатели зависимости сенсоневральной тугоухости		Коэффициент Спирмена	Достоверность >0,54>0,68
Этиология бактериального менингита (пневмококковые)		0,57	p < 0,05
Этиология бактериального менингита (менингококковые)		0,47	p > 0,05
Тяжесть острого менингита		0,44	p > 0,05
Мужской пол		0,75	p < 0,01
Период реконвалесценции (1–110 день выписки из стационара)		0,3	p > 0,05
Регистрируемые показатели МРТ головного мозга	Заместительная гидроцефалия	0,4	p > 0,05
	Ишемические очаги	0,3	p > 0,05
	ЛОР-патология	0,8	p < 0,01
	Посттравматические очаги	0,69	p < 0,01
	Центральный понтийный миелолиз	0,8	p < 0,01

Таким образом, анализ показателей акустических стволовых вызванных потенциалов выявил у 21,4% (3) пациентов тяжелого течения сенсоневральную тугоухость и нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне у 33,3% (8) пациентов, коррелирующую с мужским полом пациентов, менингококковой этиологией бактериального менингита, нейровизуализацией (по данным МРТ головного мозга) ЛОР-патологии, посттравматическими очагами головного мозга, понтийным миелинолизом.

3.2.6 Клинические наблюдения

Клинический пример №3. Больная Р., 1960 г.р., 55 лет. Больна с 18 апреля 2015 года, когда появились катаральные явления, повысилась температура до 39°C, боль в тазобедренных суставах, ограничение подвижности. Лечилась амбулаторно у терапевта. Без эффекта. 22.04.15 была доставлена скорой медицинской помощи в ревматологическое отделение в ОКБ с диагнозом: реактивный артрит тазобедренных суставов. 23.04.15 рвота, спутанное сознание. Люмбальная пункция: цитоз 10 клеток, 50% лимфоциты, белок 3,7 г/л, диплококки в умеренных количествах. Переведена в инфекционное отделение больницы им. Н.А. Семашко. При поступлении: состояние тяжелое, сопор, двигательное возбуждение, тризм. Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц 4–5 пальцев, положительный симптом Кернига. На РКТ головного мозга от 23.04 органических изменений в головном мозге не выявлено. ОАК 23.04 Нв 115 г/л, эр-4,5 * 10¹² /л., Тр-107, Л-6,1 * 10⁹ /л., СОЭ 85 мм/ч. Посев крови на стерильность – отриц. Анализ ликвора на энтеровирусы и микобактерии туберкулеза-отрицательный. 24.04.15 МРТ картина менингоэнцефалита неясной этиологии, умеренно выраженные проявления наружной заместительной гидроцефалии (Рисунок 51).

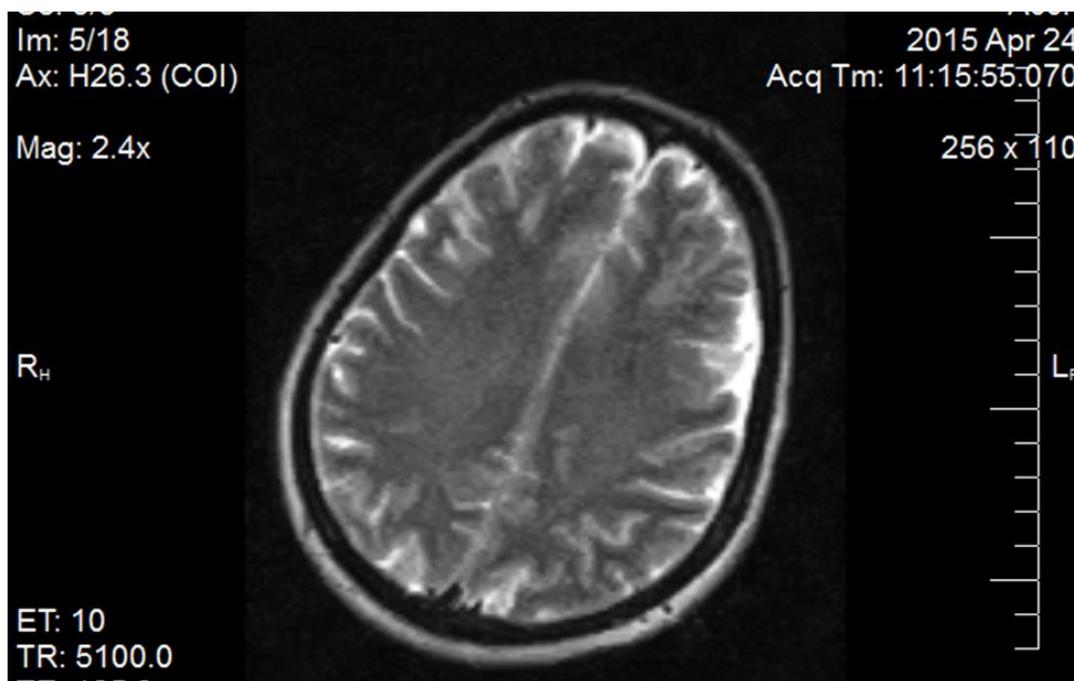


Рисунок 51 – МРТ головного мозга от 24.04.2015 больной Р.

Выставлен диагноз: Острый менингоэнцефалит (по данным МРТ), предположительно пневмококковой этиологии; тяжелое течение; с развитием сопора, отек, набухание головного мозга II степени, острый период; фаза прогрессирования. Сопутствующий реактивный двусторонний артрит тазобедренных суставов.

Проводилась антибиотикотерапия (цефтриаксон, амоксициллин), противоотечная, дезинтоксикационная терапия в условиях отделения реанимации.

29.04.2015 состояние больной тяжелое, в сознании, на вопросы отвечает односложно с большой задержкой, ригидность затылочных мышц 2 пальца, фотореакция живая симметричная. Положительный Маринеску-Родовича, патологические знаки Бабинского справа. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД=24, тоны сердца приглушены, шумов нет, ЧСС=74 в мин. АД 110/70 мм.рт.ст.

Люмбальная пункция: цитоз – 344 клеток, лимфоциты – 83% нейтрофилы – 17% сегментоядерные – 51% моноциты – 8%. Ультразвуковое исследование сердца: умеренные перикардальные изменения, до 150 мл свободной жидкости,

незначительная регургитация митрального клапана. Ревматологические пробы: С-реактивный белок 40 мг/л, альфа 1 – глобулин 6,60 г /л альфа 2 – глобулин 10,1 г /л, бета – глобулин 22,57 г /л. 30.04.15 МРТ головного мозга в сравнении с исследованием от 24.04.15 отмечается разнонаправленная динамика в виде увеличения размеров и количества очагов в веществе лобных и теменных долей, а также появление признаков перифокального отёка в лобных долях (Рисунок 52).

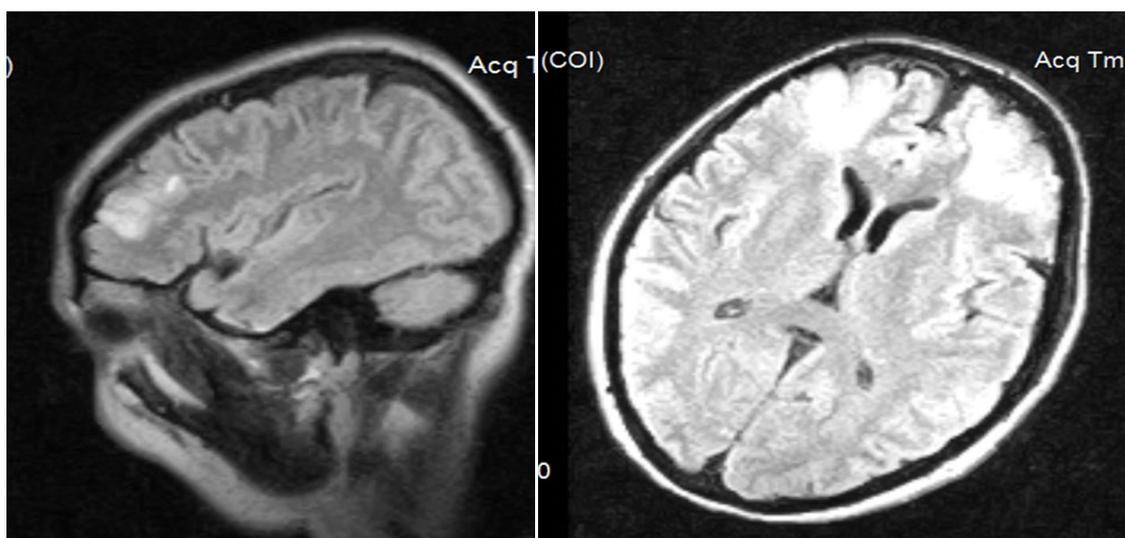


Рисунок 52 – МРТ головного мозга от 30.04.2015 больной Р.

5.05.15 Состояние тяжелое. Продуктивному контакту труднодоступна. Снижен слух. Жалуется на головокружение. Сонлива, медикаментозная седация. Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц +2 пальца, фотореакция сохранена. Температура 36.9 °С. Ультразвуковое исследование сердца: Вегетации на передней створке митрального клапана до 9 мм. Перфорация? 5.05.15 МРТ отмечается отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров очагов изменений вещества головного мозга (Рисунок 53).

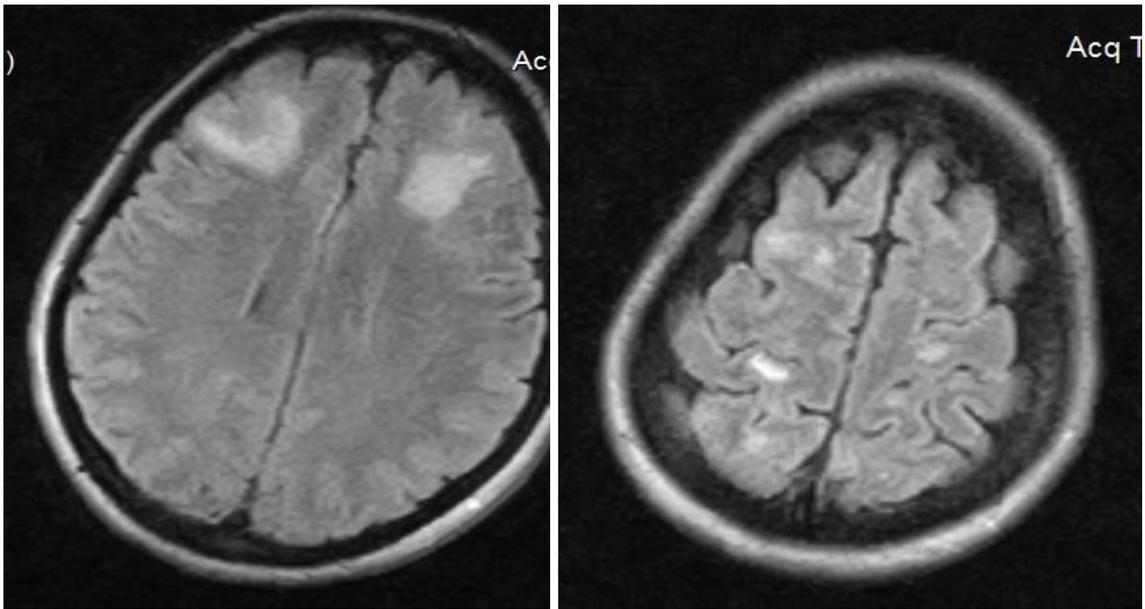


Рисунок 53 – МРТ головного мозга от 05.05.2015 больной Р.

Консультации специалистов:

— Фтизиатр 28.04.15: Артрит тазобедренных суставов. Сепсис. Интоксикационный синдром с полисерозитом и менингоэнцефалитом, данных за туберкулёз нет.

— Офтальмолог 30.04.15, 05.05.15: Умеренные признаки застоя на глазном дне.

— Эндокринолог 5.05.15: сахарный диабет второго типа, впервые выявленный. АИТ, узловая форма.

— Сурдолог 6.05.15: острая сенсоневральная тугоухость 4 степени. Практически глухота.

— Нейрохирург 6.05.15: сепсис, бактериальный эндокардит, плеврит, полисерозит, менингоэнцефалит.

— Терапевт 6.05.15: Сепсис, неуточненной этиологии. Менингоэнцефалит, панкардит: инфекционный эндокардит с вегетациями митрального клапана, перфорация МК под вопросом, активность 3, миокардит. Выпот в полости перикарда. Выпот в плевральной полости справа. Менингоэнцефалит. Двусторонний коксартроз с явлениями синовита. Анемия. Сахарный диабет 2 типа впервые выявленный. Аутоиммунный тиреоидит узловая форма.

Состояние при выписке средней степени тяжести, $t=36,5$ °С. В сознании, адекватна, слух снижен, общается письменно. Кожа, склеры нормальной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики нет. Зрачки D=S, фотореакция сохранена.

Через 3 месяца после выписки из стационара больная дополнительно обследована. На АСВП от 5.08.15 грубое нарушение по периферическому типу слева, умеренное нарушение функции по периферическому типу на медуллопонтинном уровне справа. На ТТС сосудов головного мозга от 6.08.15 зарегистрировано значительное повышение скоростных показателей и снижение индексов сопротивлений во всех сосудах головного мозга, с преобладанием патологии по переднемозговым артериям и венам Розенталя с затруднением венозного оттока. Офтальмологическое исследование (7.08.15): острота зрения 0,8/0,8, глазное дно – вены умеренно полнокровны, артерии признаки склероза. Периметрия – поля зрения в норме, значительно повышена светочувствительность (MS 23/24, MD 2,7/3,8 ($N < 2,0\text{dB}$), sLV 2,1/2,7 ($N < 2,5\text{dB}$)). ОКТ зрительного нерва – увеличена толщина во наружном секторе зрительного нерва в пределах глазного яблока с обеих сторон. ЗВП и ЭРГ зрительных нервов – амплитуды потенциалов снижены, латентные периоды увеличены.

В процессе длительного катамнестического наблюдения больная частично клинически реабилитировалась за 2 года после перенесенного заболевания, однако снижение слуха (больше слева) сохраняется.

Данный клинический случай представлен, как пример осложненного гнойного (пневмококкового) менингита еще в остром периоде с выявленными органическими и функциональными изменениями центральной и периферической нервной системы в отдаленном периоде, требующие дальнейшего наблюдения и медикаментозной коррекции.

Резюме

У больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции с высокой частотой 77,6% регистрировались различные неврологические

осложнения. На первом месте встречался симптом впервые возникших головных болей на быструю смену погоды ($58,5 \pm 12,4\%$), на втором – симптом впервые возникших головных болей в период реконвалесценции ($36,8 \pm 9,2\%$). Степень выявляемости осложнений в период реконвалесценции у больных бактериальными менингитами зависела от степени тяжести (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$, критерий χ^2 $p < 0,05$) и возраста пациентов (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$).

Нейровизуализационное обследование головного мозга у больных бактериальными менингитами показало высокую степень ($86,2\%$) различной патологии вещества головного мозга. Признаки менингоэнцефалита $10,3\%$, дислокации головного мозга $3,5\%$, субарахноидального кровоизлияния $3,5\%$ и центрального понтинного миелинолиза 7% встречались только у больных тяжелым течением бактериального менингита (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$).

Гемодинамические показатели ТТС сосудов головного мозга у больных бактериальными менингитами в период реконвалесценции значительно (100% обследуемых) увеличивались. Скоростные показатели в позвоночных, передних, средних мозговых артериях Виллизиева круга, и венах Розенталя коррелировали со степенью тяжести острого периода менингита (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$) и зависели от степени выраженности головных болей по шкале ВАШ в период реконвалесценции (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$).

Анализ показателей ОКТ зрительного нерва у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции выявил значительные изменения (60%) у пациентов, не зависящих от тяжести острого периода, остроты зрения и длительности наблюдаемого катарактального периода. Выявлена прямая корреляционная связь уплощения экскавации зрительного нерва на ОКТ с диагностированными застойными явлениями на глазном дне в остром периоде (коэффициент Спирмена $p \leq 0,01$).

При регистрации периметрических показателей выявлено значительное снижение светочувствительности (80%) у больных менингококковыми

менингитами в период реконвалесценции независимо от тяжести и изменений на глазном дне при прямой офтальмоскопии. Снижение показателей коррелировало со временем восстановительного периода и возрастом больных менингококковыми менингитами.

Анализ параметров зрительных потенциалов и электроретинографии у больных менингококковыми менингитами выявил нарушение зрительной афферентации у 75% обследуемых тяжелыми формами менингитов по данным ЗВП и у 87,5% обследуемых (преимущественно тяжелого течения) по данным ЭРГ в сравнении с группой контроля. Параметры ЭРГ коррелировали с данными ОКТ и офтальмоскопии в остром периоде и периоде реконвалесценции (коэффициент Спирмена $r \leq 0,01$). Параметры ЗВП увеличивались с возрастом больных менингококковыми менингитами.

Анализ показателей акустических стволовых вызванных потенциалов выявил у 21,4% (3) пациентов сенсоневральную тугоухость, коррелирующую с мужским полом пациентов, менингококковой этиологией бактериального менингита, нейровизуализацией сопутствующей ЛОР-патологии, посттравматическими очагами головного мозга, понтинным миелинолизом (по данным МРТ головного мозга) (Рисунок 54).

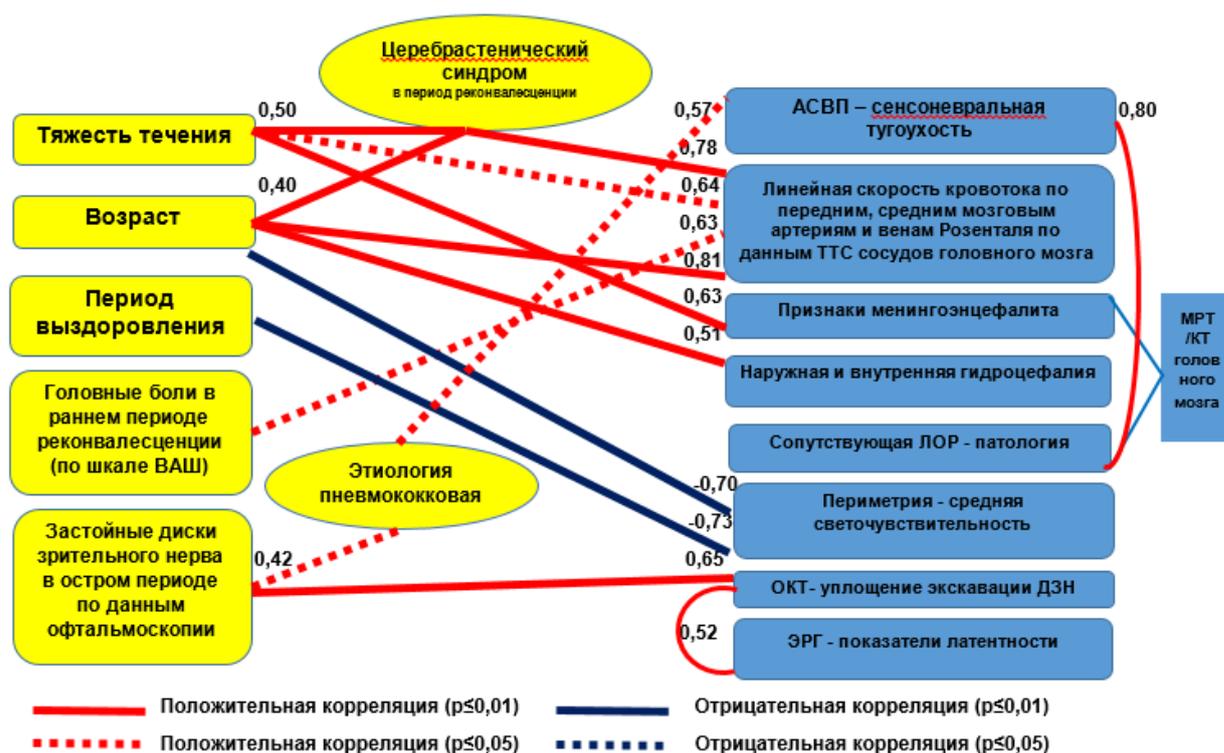


Рисунок 54 – Корреляционная плеяда показателей больных бактериальными менингитами.

Восстановление гемодинамических показателей ТТС сосудов головного мозга, экскавации зрительного нерва по данным ОКТ, светочувствительности по результатам периметрии, параметров зрительных и акустических вызванных потенциалов у больных бактериальными менингитами происходило прямо пропорционально длительности катamnестического периода, однако показатели полностью не восстановились до 110 дня наблюдения.

3.3 Сравнительная характеристика результатов обследования больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции

Проведенный сравнительный анализ показал, что у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции с высокой частотой (в 63,2% и 77,6% соответственно) регистрировали различные неврологические осложнения: от впервые выявленных головных болей до очаговой

неврологической симптоматики. На первом месте у больных вирусными и бактериальными менингитами встречались головные боли на быструю смену погоды (50% и 58,5% соответственно). На втором месте у больных вирусными менингитами чаще регистрировали нарушения сна (32,1%), в отличие от больных бактериальными менингитами, у которых на втором месте встречались головные боли, не зависящие от перемены погоды (36,8%). Частота встречаемости осложнений у больных вирусными и бактериальными менингитами коррелировала с тяжестью течения острого периода и не зависела от этиологии менингитов.

Нейровизуализационная патология регистрировалась с высокой частотой у больных вирусными (80,7%) и бактериальными (86,2%) менингитами. Анализ нейровизуализационной картины выявил высокую корреляционную зависимость диагностированных ликворных кист, признаков менингоэнцефалита и дислокации головного мозга от тяжести, как вирусных, так и бактериальных менингитов, однако только у больных бактериальными менингитами визуализирована картина субарахноидального кровоизлияния и центрального понтинного миелолиза, встречающаяся у больных тяжелым течением вирусных и бактериальных менингитов.

Гемодинамические показатели ТТС сосудов головного мозга менялись, как у больных вирусными (100%), так и бактериальными (100%) менингитами. Скоростные показатели передних, средних мозговых артерий и вен Розенталя увеличивались и не зависели от этиологии и тяжести вирусных и бактериальных менингитов, однако коррелировали у пациентов в обеих группах со степенью церебрастенического синдрома в период реконвалесценции.

Сравнительный анализ исследования глазного дна у вирусными и бактериальными менингитами выявил бóльшую частоту обнаружения застойных явлений на глазном дне в катамнестический период наблюдения (с 1 по 110 день с момента выписки из стационара), зависящих от тяжести и этиологии (менингококковой) бактериальных менингитов и в независимости от этиологии и тяжести вирусных менингитов.

Показатели светочувствительности (по данным периметрии) у пациентов в обеих группах были снижены (у 90% больных среднетяжелыми серозными и у 80% больных (4 – среднетяжелыми, 4 – тяжелыми) бактериальными менингитами) не зависимо от изменений глазного дна при прямой офтальмоскопии в период реконвалесценции.

Сравнительный анализ ОКТ зрительного нерва выявил изменения морфометрических показателей зрительного нерва у 90% (18) больных среднетяжелыми вирусными и у 60% (6) больных (4 – тяжелыми, 2 – среднетяжелыми) бактериальными менингитами. Выявлена прямая связь уплощения экскавации зрительного с диагностированными застойными явлениями на глазном дне в остром периоде, однако в период реконвалесценции у этих пациентов при прямой офтальмоскопии застойных явлений не обнаружено.

Выявлено нарушение зрительной афферентации у 45,5% больных среднетяжелыми энтеровирусными и у 75% больных тяжелыми менингококковыми менингитами по данным ЗВП, у 54,6% больных энтеровирусными и 87,5% больных менингококковыми менингитами по данным ЭРГ независимо от тяжести вирусных и бактериальных менингитов, однако только показатели ЭРГ у пациентов из обеих групп коррелировали с изменениями глазного дна.

Сравнительный анализ АСВП у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции выявил нарушение функции проводимости по периферическому типу на медуллопонтинном уровне с обеих сторон у 16% больных вирусными менингитами коррелирующих с обнаружением ликворных кист на МРТ головного мозга в острый период заболевания (не соответствующих топической локализации изменений на АСВП). У больных бактериальными менингитами в 21,4% случаев диагностированы односторонняя и двусторонняя нейросенсорная тугоухость, чаще встречающаяся у мужчин и у больных пневмококковыми менингитами и у 33,3% (8) пациентов бактериальными менингитами зарегистрированы нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне. Диагностированная нейросенсорная тугоухость

нарушенная проводимость на медуллопонтинном уровне у больных бактериальными менингитами коррелировала с сопутствующей ЛОР-патологией, посттравматическими изменениями и центральным понтинным миелинолизом по данным нейровизуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусные и бактериальные менингиты занимают значительное место среди инфекционных и нервных болезней, что связано с их распространенностью, клиническим и этиологическим полиморфизмом, а также высокой частотой неблагоприятных осложнений (в том числе инвалидизирующих) как в ранний, так и в поздний периоды реконвалесценции, что диктует необходимость изучения клинических, нейрофункциональных и гемодинамических особенностей определяющих тяжесть и характер осложнений вирусных и бактериальных менингитов у взрослых [9, 34, 40, 45, 58, 87, 94, 107, 118, 131, 137, 252].

В соответствии с поставленными задачами материалом для исследования послужил анализ комплексного гемодинамического, нейрофункционального, нейровизуализационного и нейроофтальмологического обследования отдаленных последствий поражения центральной нервной системы у 155 больных вирусными и бактериальными менингитами, прошедших лечение в клинике инфекционных болезней ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко» за период 2009-2017 годы.

Среди заболевших преобладали больные вирусными менингитами 68,4% (106), бактериальными менингитами 31,6% (49). Заболевание одинаково часто встречалось у мужчин и женщин (53,8% и 51% переболевших мужчин серозными и гнойными менингитами соответственно). В этиологической структуре выявлен полиморфизм инфекционных возбудителей, вызывающих вирусные и бактериальные менингиты. Среди верифицированных вирусных менингитов (n=31) преобладали менингиты энтеровирусной этиологии 80,7% (n=25). Среди верифицированных бактериальных менингитов (n=12) преобладали менингиты менингококковой этиологии 76% (n=37).

Проведенные исследования показали, что последствия вирусных менингитов (n=106) тяжелого (5,7%) и среднетяжелого течения (94,3%) в резидуальном периоде характеризовались церебрастеническим синдромом с жалобами на впервые возникшие головные боли на резкую смену погоды (50%) и

нарушения сна (32,1%). Очаговая неврологическая симптоматика в период реконвалесценции диагностировалась у больных вирусными менингитами с тяжелым 2,8% (n=3) и среднетяжелым течением 0,9% (n=1), преимущественно герпетической этиологии менингита 1,9% (n=2). Очаговая неврологическая симптоматика у больных серозными менингитами полностью не редуцировала на протяжении всего катамнестического периода (с 1 по 110 день со дня выписки из стационара). Полученные данные по осложнениям вирусных менингитов совпадают с мнением ряда исследователей [33, 34, 41, 64, 85, 187, 246, 249, 267, 280].

Клинические особенности осложнения бактериальных менингитов (n=49) тяжелого 55,1% (n=27) и среднетяжелого течения 44,9% (n=22) в резидуальном периоде характеризовались церебрастеническим синдромом с жалобами на впервые возникшие головные боли на резкую смену погоды (51%) и впервые возникшие головные боли вне зависимости от погоды (34,7%). Очаговая неврологическая симптоматика диагностировалась еще в остром периоде заболевания у больных бактериальными менингитами с тяжелым 6,1% (n=3) и среднетяжелым 4,1% (n=2) течением, преимущественно пневмококковой этиологии 4,1% (n=2) и не редуцировала на протяжении всего наблюдаемого катамнестического периода (с 1 по 110 день со дня выписки из стационара). Полученные данные по осложнениям бактериальных менингитов соответствуют мнению ряда исследователей [39, 63, 71, 92, 135, 142, 179, 252].

Исследование гемодинамики сосудов головного мозга у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции выявило выраженные изменения скоростных показателей артерий Виллизиева круга и вен Розенталя, как у больных энтеровирусными 100% (n=22), так и бактериальными менингитами 100% (n=20). Изменения в сосудах каротидного бассейна у больных вирусными и бактериальными менингитами характеризовались преимущественным увеличением скоростных показателей в передних, средних мозговых артериях с тенденцией к ангиоспазму артерий и затруднением венозного оттока в венах Розенталя. Выраженные

гемодинамические нарушения в период реконвалесценции диагностировались во всех этиологических группах больных вирусными и бактериальными менингитами и не зависели от тяжести течения острого периода и возраста пациентов. По мнению ряда исследователей, гемодинамические изменения каротидного бассейна предполагают патогенетическую роль сосудистого компонента в генезе органических и функциональных нарушений ЦНС в резидуальном периоде вирусных менингитов, с развитием неврологических осложнений из-за сниженной перфузии мозга [3, 11, 54]. Этим можно объяснить выявленную в данной работе зависимость увеличения скоростных показателей в артериях и венах каротидного бассейна от степени выраженности церебрастенического синдрома у больных вирусными и бактериальными менингитами.

Следующим этапом нашей работы стало исследование зрительных функций у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции. Анализ показателей прямой и обратной офтальмоскопии у больных энтеровирусными менингитами (n=20) выявил увеличение диагностированных застойных явлений зрительного нерва в период реконвалесценции 20% (n=4) в сравнении с острым периодом 10% (2). Диагностированные застойные явления у больных энтеровирусными менингитами не зависели от тяжести менингита, остроты зрения и возраста пациентов. Изменения морфометрических показателей зрительного нерва (по данным ОКТ) у 90% (n=18) больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции (с 1 по 110 день после выписки из стационара) коррелировали с результатами классического обследования глазного дна у этих больных в остром периоде и не зависели от тяжести менингита. Регистрация периметрических показателей у больных энтеровирусными менингитами в период реконвалесценции (n=10) выявила снижение светочувствительности у 90% (n=18) пациентов не зависимо от тяжести и изменений глазного дна. По данным параметров ЗВП и ЭРГ у 45,5% и 54,6% больных энтеровирусными менингитами соответственно регистрировалось снижение зрительной афферентации в период

реконвалесценции в сравнении с контрольной группой (n=9). Что указывает на сохранность целостности зрительного нерва, не смотря на значительные нейрофункциональные изменения со стороны глазного яблока.

Обследование глазного дна у больных менингококковыми менингитами (n=10) в период реконвалесценции выявило застойные явления зрительного нерва в 20% (n=2) случаев в сравнении с диагностированными застойными явлениями в острый период 40% (n=4). Корреляционный анализ изменений на глазном дне у больных менингококковыми менингитами установил прямую зависимость застойных явлений зрительного нерва в период реконвалесценции от этиологии (пневмококковой) и тяжести течения менингита (коэффициент Спирмена $p \leq 0,05$). Изменения морфометрических показателей зрительного нерва (по данным ОКТ) у 50% (n=5) больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции (с 1 по 110 день после выписки из стационара) коррелировали с результатами классического обследования глазного дна у этих больных в остром периоде и не зависели от тяжести менингита. Регистрация периметрических показателей у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции (n=10) выявила снижение светочувствительности у 80% (n=9) пациентов не зависимо от тяжести и изменений глазного дна. По данным параметров ЗВП и ЭРГ у больных гнойными менингитами зарегистрировано снижение зрительной афферентации у 75% и 87,5% больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции соответственно, в сравнении с контрольной группой (n=9).

Увеличение диагностированных застойных явлений и уменьшение экскавации зрительного нерва (по данным офтальмоскопии и ОКТ) у больных менингококковыми менингитами в период реконвалесценции согласуется с мнением некоторых авторов о «запаздывании» изменений на глазном дне у больных гнойными менингитами [97, 102, 252]. Механизм изменений на глазном дне у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции до конца не ясен. В литературе есть работы о достоверном влиянии изменения каротидного кровотока на кровоснабжение глазного яблока и зрительных функций с убедительным снижением светочувствительности [5].

Этим можно объяснить, выявленные в данной работе, выраженные функциональные офтальмологические изменения, коррелирующие с гемодинамическими изменениями сосудов головного мозга у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

На четвертом этапе исследования мы поставили задачу оценить взаимосвязь изменения параметров акустических стволовых вызванных потенциалов с данными нейровизуализации головного мозга у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Имеющиеся работы по изучению нейровизуализационной картины головного мозга и АСВП у больных вирусными и бактериальными менингитами единичны [11, 53]. В данных исследованиях нейровизуализационная патология и изменения АСВП больных менингитами рассматривается отдельно. Учитывая высокую степень нейровизуализационной патологии вещества головного мозга у больных вирусными 80,7% (25 из 31 обследуемых) и бактериальными 86,2% (25 из 29 обследуемых) мы провели корреляционный анализ обнаруженной патологии вещества головного мозга (по данным МРТ и КТ) с изменениями параметров АСВП у этих пациентов.

У больных вирусными менингитами (n=25) по данным АСВП в 16% (n=4) случаев регистрировали нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне. Изменения латентности на АСВП коррелировали с обнаружением ликворных кист на МРТ головного мозга в острый период болезни, однако, топическая локализация нейровизуализационной патологии не соответствует топическим изменениям стволовых потенциалов.

Полученные данные совпадают с результатами исследователей об изменениях нервной проводимости на уровне ствола головного мозга у больных вирусными менингитами и энцефалитами [11]. Однако наши результаты корреляции нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне с ликворными кистами на фоне выраженных гемодинамических изменений каротидного бассейна предполагают патогенетическую роль сосудистого

компонента в генезе ликвородинамических нарушений у больных вирусными менингитами [53].

У больных бактериальными менингитами (n=24) диагностированы грубые нарушения слуха по периферическому типу в период реконвалесценции (по данным АСВП) у 16,7% (у 4-х больных – 2 с односторонним, 2 с двусторонним) и нарушения проводимости на медуллопонтинном уровне у 33,3% (n=8) пациентов коррелировали с нейровизуализационной картиной менингоэнцефалита (по данным МРТ головного мозга). Полученные результаты АСВП и данных нейровизуализации у больных бактериальными менингитами не противоречат имеющимся литературным данным об осложнениях бактериальных менингитов (менингоэнцефалиты и нейросенсорная тугоухость) [200, 150, 177, 259, 265]. Однако доказанная корреляционная зависимость явлений менингоэнцефалита с нейросенсорной тугоухостью у больных бактериальными менингитами позволяет предполагать патогенетическую роль перехода воспалительного процесса на вещество головного мозга с поражением слухового нерва.

Анализ структуры последствий вирусных и бактериальных менингитов в динамике катamnестического наблюдения показал тенденцию к восстановлению гемодинамических показателей ТТС сосудов головного мозга, нейроофтальмологических и нейрофункциональных показателей с течением времени, однако показатели полностью не восстанавливались до 110 дня наблюдения.

Принимая во внимание результаты клинического, нейрососудистого и нейрофункционального мониторинга в динамике инфекционного процесса рекомендуется усовершенствовать схему диспансерного наблюдения реконвалесцентов серозными и гнойными менингитами. Осмотр невролога необходимо проводить в первые три месяца после выписки, с обязательным проведением ТТС сосудов Виллизиева круга и вен Розенталя и акустическими стволовыми вызванными потенциалами. Выявленные значительные офтальмологические изменения у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции диктуют необходимость обязательного

динамического комплексного офтальмологического обследования пациентов через месяц после выписки из стационара даже при отсутствии глазных жалоб.

ВЫВОДЫ

1. У больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции регистрировались различные осложнения с преобладанием церебрастенического синдрома (у 63,2% больных вирусными и у 77,6% бактериальными менингитами).

2 У больных энтеровирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции по данным транскраниального триплексного сканирования сосудов головного мозга в 100% случаев диагностированы увеличения скоростных показателей и индекса сосудистого сопротивления.

3 Нейроофтальмологические показатели у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции ухудшались по следующим параметрам:

- снижением фоточувствительности (по данным периметрии) у 90% энтеровирусными и у 80% больных менингококковыми менингитами;
- нарушением функции афферентации зрительного нерва по данным ЗВП и ЭРГ у 45,5% и 54,6% энтеровирусными менингитами и у 75% и 87,5% больных бактериальными менингитами, соответственно;
- изменением морфометрических показателей зрительного нерва (по данным оптической когерентной томографии) у 90% больных энтеровирусными и 60% менингококковыми менингитами,

4 Выявлены изменения параметров акустических стволовых вызванных потенциалов, которые характеризуются:

- нарушением проводимости на медуллопонтийном уровне у 16% больных энтеровирусными и 57,1% бактериальными менингитами;
- грубыми нарушениями слуха по периферическому типу у 21,4% больных пневмококковыми менингитами;

5. Выявлены взаимосвязи клинических изменений острого периода с данными оптической когерентной томографии, транскраниального триплексного

сканирования сосудов головного мозга и акустических стволовых вызванных потенциалов в период реконвалесценции по следующим параметрам:

- Определена прямая сильная корреляционная связь степени выраженности церебрастенического синдрома в остром периоде со степенью вазоспазма по данным транскраниального триплексного сканирования сосудов в период реконвалесценции ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,78$, $p<0,01$) у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами, соответственно. Так же выявлена корреляционная связь выраженности головных болей по 10-бальной визуально-аналоговой шкале в острый период со степенью вазоспазма по данным транскраниального триплексного сканирования сосудов в период реконвалесценции ($r= - 0,51$, $p<0,05$ и $r=0,63$, $p<0,05$ у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами, соответственно).

- Застойные явления диска зрительного нерва в остром периоде были в прямой сильной корреляционной связи с морфометрическими параметрами оптической когерентной томографии в период реконвалесценции ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,65$, $p<0,01$ у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами соответственно).

- Нейровизуализация ликворных кист в остром периоде энтеровирусных менингитов коррелировала с нарушениями проводимости на медуллопонтинном уровне в период реконвалесценции по данным акустических стволовых вызванных потенциалов при энтеровирусных менингитах ($r=0,54$, $p<0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным вирусными и бактериальными менингитами в периоде реконвалесценции показано ТТС сосудов Виллизиева круга и вен Розенталя для своевременного обнаружения, и медикаментозной коррекции нейрососудистых нарушений.
2. С целью диагностики зрительных расстройств больным вирусными и бактериальными менингитам в период реконвалесценции рекомендована оптическая когерентная томография зрительного нерва.
3. С целью выявления слуховых расстройств больным вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции показано измерение параметров акустических стволовых вызванных потенциалов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСПВ – акустические стволовые вызванные потенциалы

ВАШ – визуально – аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВП – вызванные потенциалы

ВЧД – внутричерепное давление

ГМ – гнойные менингиты

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

КТ – компьютерная томография

ЛД – ликворное давление

ЛОР-патология – оториноларингологическая патология

ЛСК – линейная скорость кровотока

МРТ – магнитно – резонансная томография

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОНГМ – отек-набухание головного мозга

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМ – серозные менингиты

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ССК – средняя скорость кровотока

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ТТС – транскраниальное триплексное сканирование

УЗТС – ультразвуковое триплексное сканирование

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧМТ – черепно–мозговая травма

ЭНМГ – электронейромиография

ЭРГ – электроретинограмма

ЭЭГ – электроэнцефалография

MD – среднее отклонение светочувствительности сетчатки

MMSE – шкала оценки психического статуса

MS – средняя светочувствительность сетчатки

Pi – индекс сопротивления Гослинга

RW – реакция Вассермана

sLV – вариабельность отклонения дефектов светочувствительности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акустические стволовые вызванные потенциалы в прогнозировании восстановления нарушенных функций после перенесенного острого бактериального менингита у детей / В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 53–58.
2. Атипичное течение герпетического энцефалита у подростка / Е.П. Деконенко, И.Х. Беялетдинова, А.К. Шакарян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 2. – С. 67–69.
3. Ауторегуляция и индекс кровотока в бассейне кровоснабжения артериовенозной мальформации / В.Б. Семенютин, Г.К. Панунцев, В.А. Алиев, А.С. Патцак // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Т. IX, Спец.: XVI всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – С. 224.
4. Бабенков, Н.В. Венозная недостаточность кровоснабжения головного мозга / Н.В. Бабенков // Современные технологии в диагностике, лечении и реабилитации цереброваскулярных заболеваний. – М., 2008. – С. 23.
5. Бань, Е.В. Функциональное состояние органа зрения при острых артериальных нарушениях глазного кровообращения на фоне разных степеней стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии / Е.В. Бань, А.В. Колесников, М.А. Колесникова // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 16–19.
6. Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами / В.Н. Козько, А.В. Сохань, Я.В. Зоц [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 70–74.
7. Боголепова, И.Н. Архитектоника коры мозга человека: МРТ–атлас / И.Н. Боголепова. – М.: АТМОСФЕРА, 2010. – 216 с.

8. Васильева, Ю.П. Клинико–иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Васильева Юлия Петровна. – СПб., 2003. – 20 с.
9. Васькова, Н.Л. Диагностические и прогностические возможности термоимпедансометрии ликвора при нейрохирургической патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Васькова Наталья Львовна. – СПб., 2017. – 164 с.
10. Возможности остеопатической коррекции неврологических проявлений нарушения взаимодействия сосудистой системы головного мозга, ликвородинамики и биомеханики черепа / Ю.Е. Москаленко, Т.И. Кравченко, Н.Н. Углова [и др.] // Давиденковские чтения: сборник тезисов XVII Всероссийской научно–практической конференции. – СПб., 2015. – С. 175–177.
11. Войтенков, В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев. – СПб.: Реноме, 2013. – 116 с.
12. Гайдар, Б.В. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б.В. Гайдар. – СПб.: ЭЛБИ, 2008. – 281 с.
13. Гайтон, А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж.Э. Холл. – М.: Логосфера, 2008. – 1328 с.
14. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. – 2–е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
15. Гистология человека в ответах на вопросы / под ред. П.А. Мотавкина, Н.Ю. Матвеевой. – Владивосток: ВГМУ, 2005. – 245 с.
16. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс–информ, 2003. – 264 с.
17. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов. – Иваново: ПресСто, 2015. – 528 с.
18. Гольдблат, Ю.В. Медико–социальная реабилитация в неврологии / Ю.В. Гольдблат. – СПб.: Политехника, 2015. – 607 с.

19. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
20. Густов, А.В. Практическая нейроофтальмология: в 2 т. / А.В. Густов. – 2-е изд. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. – 264 с.
21. Демченко, И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга / И.Т. Демченко. – Л.: Наука, 2007. – 174 с.
22. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания / О.А. Громова, Д.А. Этенко, В.А. Семенов, А.В. Субботин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 4. – С. 9–12.
23. Дик, Г.А. Энтеновирусный менингит у детей / Г.А. Дик // Детские инфекции: материалы 7 конгресса педиатров–инфекционистов. – М., 2008. – С. 46–47.
24. Динамика изменений венозного кровообращения и результатов ТАР–теста при ликворшунтирующих операциях / В.А. Шахнович, А.Л. Кривошапкин, Р.В. Шахнович [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2017. – Т. IX. Спец. Выпуск: XVI Всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – С. 278.
25. Доплерографические предикторы динамики когнитивного статуса пациентов после каротидной ангиопластики со стентированием / А.А. Нарзуллаев, А.В. Савелло, Д.В. Свистов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – № 6. – С. 15–18.
26. Евсеев, А.В. Вариантная анатомия глубоких вен головного мозга человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01 / Евсеев Алексей Витальевич. – Красноярск, 2013. – 21 с.
27. Железникова, Г.Ф. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы / Г.Ф.

Железникова, Н.В. Скрипченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 4. – С. 83–88.

28. Заводнова, О.С. Клинико–эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в Ставропольском крае / О.С. Заводнова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 68–69.

29. Зайцев, И.А. Значение ликвородинамических исследований для объективизации тяжести заболевания при менингитах / И.А. Зайцев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — № 5. — С. 49–51.

30. Зайцев, И.А. Ликворная гипертензия и диагностические возможности реоэнцефалограммы при менингитах / И.А. Зайцев // Неврология и психиатрия. – 1990. – № 19. – С. 53–56.

31. Захарова, Е.В. Острые менингиты у взрослых. Клинико–ликворологические сопоставления: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Захарова Елена Владимировна. – Новокузнецк, 2007. – 22 с.

32. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – 5–е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2013. – 488 с.

33. Зиновьева, Л.Н. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей / Л.Н. Зиновьева, И.В. Иванов // Инфекционные болезни. – 2014. – № 12. – С. 187.

34. Зинченко, А.П. Острые нейроинфекции у детей / А.П. Зинченко. – М.: Медиа, 2012. – 322 с.

35. Зыков, В.П. Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у детей / В.П. Зыков. – М.: Триада–Х, 2013. – 432 с.

36. Зыков, В.П. Лечение заболеваний нервной системы у детей / В.П. Зыков. – М.: Триада, 2016. – 424 с.

37. Иванов, А.А. К вопросу об изучении взаимосвязи венозного экстракраниального оттока и церебральной ликвородинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / А.А. Иванов, В.Г. Воронов, А.Ю. Иванов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. –

2017. – Т. IX, Спец. Выпуск: XVI всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – С. 91.

38. Иванов, А.Ю. Нарушения венозного оттока от головного мозга у больных с сосудистой и нейроонкологической патологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18 / Иванов Алексей Юрьевич. – СПб., 2011. – 38 с.

39. Инфекционные болезни. Атлас–руководство / В.Ф. Учайкин, Ф.С. Харламова, О.В. Шамшева, И.В. Полеско. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 384 с.

40. Инфекционные болезни. Национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 1056 с.

41. Исаков, В.А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – СПб., 2006. – 96 с.

42. Исанова, В.А. Авторские методы реабилитации по восстановлению сознания при вегетативных состояниях / В.А. Исанова // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Т. IX, Спец. Выпуск: XVI всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – С. 98.

43. Каган, И.И. Венозное русло центральной нервной системы / И.И. Каган. – М.: Гэотар–Медиа, 2016. – 496 с.

44. Кадыков, А.С. Особенности нарушений мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. – № 4. – С. 23–28.

45. Карлов, В.А. Неврология: руководство для врачей / В.А. Карлов. – М.: МИА, 2002. – 604 с.

46. Кимирилова, О.Г. Иммунокорректирующая терапия тяжелых форм вирусных менингитов у детей / О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, А.А. Кимирилов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 4. – С. 50–54.

47. Кириенко, О.С. Клинико–иммунологические особенности гнойных менингитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Кириенко Ольга Сергеевна. – Ставрополь, 2011. – 22 с.

48. Клинико–лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена–Барре у детей / Н.А. Супонева, А.К. Шакарян, А.В. Рахтеенко [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С. 66–70.
49. Клинико–эпидемиологические аспекты инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ–позитивных пациентов / А.Б. Конькова–Рейдман, О.Л. Рухтина, Ю.И. Буланьков, М.В. Радзиховская // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 33–38.
50. Клиническая нейроофтальмология. Нейрохирургические аспекты: монография / под ред. Н.К. Серовой. – Тверь: Триада, 2011. – 343 с.
51. Клиническая оценка изменений глазного дна при застойном диске зрительного нерва / В.В. Савко, Н.И. Наричина, Н.В. Коновалова, [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 80–83.
52. Колоколова, А.М. Нейросифилис: совершенствование клинической диагностики и прогнозирование развития у больных с латентным течением сифилитической инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Колоколова Анжелика Михайловна. – Саратов, 2013. – 31 с.
53. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 55–62.
54. Команцев, В.Н. Новые возможности электронейрофизиологической диагностики поражения нервной системы при менингитах у детей / В.Н. Команцев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 54–56.
55. Кочетков, А.В. Лазерная терапия в неврологии / А.В. Кочетков, С.В. Москвин, А.Н. Карнеев. – М.; Тверь: Триада, 2012. – 360 с.
56. Кубраков, К.М. Бета–лактамазная активность ликвора при Acinetobacter гнойных менингоэнцефалитах / К.М. Кубраков, В.М. Семенов, И. Ковалева // Новости хирургии. – 2015. – № 4. – С. 440–446.
57. Литяева, Л.А. Клинико–эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в Оренбургской области / Л.А. Литяева, О.В.

Ковалева, И.С. Якубович // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С. 56–60.

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

59. Лумбросо, Б. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Практическое руководство / Б. Лумбросо, М. Рисполи. – М.: Издательство Панфилова, 2016. – 208 с.

60. Маджидова, Ё.Н. Выявление факторов риска симптоматической эпилепсии при вторичных энцефалитах / Ё.Н. Маджидова, А.Э. Халилова, Н.Р. Шарипова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 50–54.

61. Маркова, Е.В. Иммунная система и высшая нервная деятельность: механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации и регуляции поведенческих реакций / Е.В. Маркова. – Saarbruken: Academic Publishing GmbH & Co, 2012. – 260 с.

62. Мартынов, В.А. Диагностика метаболизма эритроцитов при тяжелых формах менингококковой инфекции и гнойных менингитов у детей / В.А. Мартынов, И.М. Рослый, О.В. Колобоева // Терапевтический архив. – 1996. – № 4. – С. 40.

63. Мартынова, Г.П. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей / Г.П. Мартынова, Т.С. Картель, И.А. Кутищева // Инфекционные болезни. – 2013. – № 11. – С. 253.

64. Менглиева, М.Э. Лучевая диагностика гипертензионного синдрома у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Менглиева М.Э. – Ташкент: Ташкентская медицинская академия, 2012. – 22 с.

65. Менингиты у детей раннего возраста / Х.С. Хаертынов, Р.И. Мингажева, Л.М. Зиятдинова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 86–90.

66. Менингококковая инфекция у детей / Ю.В. Лобзин, А.С. Кветная, М.О. Волкова [и др.]. – СПб.: Тактик–Студио, 2015. – 840 с.
67. Михайленко, А.А. Отек–набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных / А.А. Михайленко, В.И. Покровский. – М.: Медицина, 1997. – 351 с.
68. Моссаковский, М.И. Избыточный объем крови в головном мозге при отеке / М.И. Моссаковский, Г.И. Мchedlishvili, С.А. Янушевский // Вопросы нейрохирургии. – 1980. – № 3. – С. 38–43.
69. Наурызбаева, Б.У. Клинико–ультразвуковые особенности исходов серозных менингитов у детей / Б.У. Наурызбаева, М.А. Сучков, С.У. Наурызбаева // Журнал Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2011. – № 1. – С. 39–40.
70. Неврологические проявления бактериальных менингитов у детей: современные возможности диагностики и лечения / Л.Н. Мазанкова, О.А. Милованова, Д.А. Моисеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 6. – С. 4–9.
71. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 1040 с.
72. Неинвазивная оценка активности регуляции сосудов головного мозга с помощью инструментального анализа медленных внутричерепных объёмных колебаний / Ю.Е. Москаленко, Т.И. Кравченко, Ю.В. Андреева, В.Н. Семерня // Поленовские чтения: сборник тезисов XIV Всероссийской научно–практической конференции. – СПб., 2015. – С. 96–97.
73. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – № 1. – С. 8–18.
74. Нейроинфекции у детей / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб.: Тактик–Студио, 2015. – 856 с.
75. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 9–22.

76. Немкова, С.А. Современные подходы к лечению постинфекционной астении у детей и подростков / С.А. Немкова // Педиатрия. – 2016. – № 6. – С. 199–204.
77. Неотложные состояния при нейроинфекциях // Нейроинфекции у детей / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб.: Тактик–Студио, 2015. – С. 145–167.
78. Нервные болезни / под ред. М.М. Одинака. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 544 с.
79. Никифоров, А.С. Нейроофтальмология / А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. – М.: Гэотар–Медиа, 2008. – 624 с.
80. Новые возможности нейропротективной терапии при серозных менингитах у детей / М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 59–64.
81. Обусловленные сифилисом поражения головного и спинного мозга / А.С. Шишов, Н.М. Саврасова, Т.А. Титова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 3. – С. 14–23.
82. Окнина, Л.Б. Компонент Р300 акустических вызванных потенциалов у больных с очаговыми поражениями головного мозга / Л.Б. Окнина // Журнал инфектологии. – 2003. – № 7. – С. 31–39.
83. Оптимизация комплексной диагностики назальной ликвореи / К.С. Субханов, В.Ю. Черebilло, Х.Т. Абдулкеримов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 130–135.
84. Особенности течения энтеровирусных инфекций с менингитом у взрослых в эпидемическом сезоне 2013 года / И.С. Петрова, А.С. Шишов, М.В. Базарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
85. Особенности циркуляции возбудителей энтеровирусных инфекций в Республике Беларусь в 2014–2015 гг. / З.Ф. Богуш, Т.В. Амвросьева, Н.В. Поклонская, Н.М. Бискина // Медицинские новости. – 2016. – № 12. – С. 59–63.
86. Острый цереральный синдром (теория и практика) / А.С. Иова, Л.М. Щугарева, Е.Ю. Крюков [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени

профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Т. IX, Спец. Выпуск: XVI всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – СПб., 2017. – С. 96–97.

87. Офтальмология / В.Н. Алексеев, Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, Т.В. Ставицкая. – М.: Гэотар–Медиа, 2010. – 242 с.

88. Пизова, Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Н.В. Пизова // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С. 46–49.

89. Пикалюк, В.С. Ликвор как гуморальная среда организма: монография / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткачик. – Симферополь: АРИАЛ, 2010. – 192 с.

90. Позякина, С.С. Диагностика и лечение бактериального менингита у детей: методические рекомендации / С.С. Позякина, Л.В. Брегель. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. – 24 с.

91. Позякина, С.С. Диагностика нарушений развития и реабилитационные технологии у детей раннего возраста с поражениями центральной нервной системы: методические рекомендации / С.С. Позякина, Е.С. Голенецкая, Т.В. Бойко. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. – 40 с.

92. Полный справочник невропатолога / В.В. Леонкин, А.А. Дроздов, Т. Шумова [и др.]. – М.: Научная Книга, 2017. – 908 с.

93. Попов, А.Ф. Энттеровирусная инфекция в Приморском крае / А.Ф. Попов, Н.В. Миргородская // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы Всероссийского ежегодного конгресса. – СПб., 2012. – С. 101.

94. Поражения нервной системы, вызванные варицелла зостер вирусом: современное состояние проблемы / Н.В. Соловей, О.Т. Разницына, В.В. Щерба [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 115–129.

95. Практическая нейроофтальмология: руководство для врачей / А.В. Густов, Ю.В. Тахтаев, К.И. Сигрианский, В.А. Мурзин. – 2-е изд., перераб. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2011. – 246 с.
96. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных / Л.М. Когония, В.Г. Волошин, Л.М. Когония [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. – С. 474–485.
97. Радзиховский, Б.Л. Офтальмоскопическая диагностика (с офтальмоскопическим атласом) / Б.Л. Радзиховский. – Черновцы: Черновицкий медицинский институт, 1957. — 210 с.
98. Роль взаимодействия сосудистой системы мозга, подвижности цереброспинальной жидкости и биомеханических свойств черепа в восстановлении сознания / Ю.Е. Москаленко, В.А. Хачатрян, Т.И. Кравченко, [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход: сборник материалов IV Международной конференции. – СПб., 2014. – С. 45–48.
99. Ромащенко, Т.И. Ультразвуковая диагностика структур головного мозга у детей с гипотрофическим вариантом задержки внутриутробного развития / Т.И. Ромащенко, Я.В. Беляева // Медицинские новости. – 2017. – № 1. – С. 69–72.
100. Росин, Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга / Ю.А. Росин. – СПб.: СпбМАПО, 2004. – 120 с.
101. Росин, Ю.А. Ультразвуковая доплерография у детей с отдаленными последствиями острых нейроинфекций / Ю.А. Росин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 11. – С. 20–22.
102. Росин, Ю.А. Церебральная гемодинамика при внутричерепной гипертензии у детей с бактериальными гнойными менингитами / Ю.А. Росин // Педиатр. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 32–34.
103. Рубин, А.Н. Осложнения гнойных менингоэнцефалитов у детей / А.Н. Рубин, Ю.А. Щербук, А.П. Ляпин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 1. – С. 43–46.

104. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д. Львова. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
105. Руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. – 3-е изд. – М.: МИА, 2009. – 640 с.
106. Савин, И.А. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И.А. Савин, А.С. Горячев. – М., 2016. – 330 с.
107. Самойлова, И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы / И.Г. Самойлов // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 101–106.
108. [Самуэлс, М.А.] Samuels, M.A. Неврология / М.А. Samuels. – М.: Практика, 1997. – 504 с.
109. Серозные менингиты в структуре нейроинфекций у детей / Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, Прил. № 4. – С. 76.
110. Синеок, Е.В. Оптическая когерентная томография сетчатки в ранней диагностике нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Синеок Евгения Витальевна. – Самара, 2014. – 24 с.
111. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей / А.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2017. – 663 с.
112. Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами / О.В. Голева, Е.А. Мурина, Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 60–64.
113. Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей / Л.Н. Мазанкова, Г.Д. Гусева, Д.А. Моисеенкова, Г.В. Крючкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 26–35.
114. Современные подходы ультразвуковой диагностике нейроинфекций у детей / Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев, М.В. Савина // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 2–28.

115. Солдатов, А.А. Механизмы аллеогической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии / А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, Н.В. Медуницын // Иммунология. – 2016. – № 1. – С. 51–60.
116. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. – М.: Медицина, 2004. – 416 с.
117. Состояние зрительной афферентации у больных с хроническим герпесвирусным энцефалитом: пилотное исследование / С.В. Крыжановская, Н.А. Шнайдер, Ю.С. Панина, Е.Ю. Чешейко // Вестник Клинической больницы. – 2011. – № 51. – С. 89–94.
118. Старовойтова, И.М. Медицинская экспертиза. Экспертиза временной нетрудоспособности, медико–социальная, военно–врачебная / И.М. Старовойтова, К.А. Саркисов, Н.П. Потехин. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 688 с.
119. «Старые» и «новые» инфекции у детей: трудные случаи / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2016. – 236 с.
120. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении / А.В. Моргун, Н.А. Малиновская, Ю.К. Комлева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 138–148.
121. Субпопуляция лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Г.Ф. Железникова, А.А. Жирков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 33–44.
122. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически–ишемического поражения центральной нервной системы у детей / В.В. Базарный, С.А. Вольхина, Е.Ю. Ахманаева, О.П. Ковтун // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 5. – С. 283–285.
123. Татарина, М.Б. Глазодвигательные нарушения у больных с патологией зрения / М.Б. Татарина, Ю.В. Александрова, О.Г. Максимов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 242–245.

124. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее / А.В. Патрушев, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 36–41.
125. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей / под ред. А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова. – М.: МЕДпресс–информ, 2015. – 224 с.
126. Тимербаева, С.Л. Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии / С.Л. Тимербаева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 48–54.
127. Трошин, В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы: руководство / В.Д. Трошин, А.В. Густов, А.А. Смирнов. – Н. Новгород: Изд–во НГМА, 2006. – 540 с.
128. Федюкович, Н.И. Анатомия и физиология человека / Н.И. Федюкович; под ред. С. Остахова. – Ростов н/Д: Феникс, 2017. – 573 с.
129. Хаманова, Ю.Б. Иммунотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей / Ю.Б. Хаманова, А.У. Сабитов, В.В. Фомин // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 57–62.
130. Хронические нейроинфекции / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 560 с.
131. Цвибель, В. Ультразвуковое исследование сосудов / В. Цвибель, Д. Пеллерито; под ред. В.В. Митькова, Ю.М. Никитина, Л.В. Осипова. – М.: Видар–М, 2008. – 656 с.
132. Цементис, С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / С.А. Цементис. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2005. – 368 с.
133. Церебральная венозная гемодинамика как часть сложной системы ауторегуляции сосудистой системы мозга и ее нарушения у детей / А.И. Ким, Г.И. Сарсенбаева, А.В. Ваничкин, Т.В. Рогова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 2. – С. 27–32.
134. Черемухина, А.Н. Отдаленные последствия менингококковой инфекции / А.Н. Черемухина // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1982. – № 1. – С. 11–12.

135. Шмидт, Р. Физиология человека / Р. Шмидт, Г. Тевс. – М.: Мир, 2005. – 314 с.
136. Шульга, М.А. Особенности иммуногенеза при вирусных менингитах / М.А. Шульга, О.А. Панина, Е. Погорелова // Новая наука: стратегии и векторы развития. – 2016. – № 4–3 (76). – С. 85–88.
137. Щугарева, Л.М. Оптимизация диагностики заболеваний головного мозга у детей в условиях многопрофильной детской больницы: системный подход: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Щугарева Людмила Михайловна. – СПб., 2013. – 43 с.
138. Электрофизиологическое, функциональное и морфометрическое состояние зрительного нерва у больных серозными менингитами в период реконвалесценции / Л.А. Хасанова, О.И. Баренина, М.Н. Чернобавская [и др.] // Фундаментальные аспекты психического здоровья. – 2017. – № 2. – С. 26–30.
139. Энттеровирусные и неэнттеровирусные инфекции у туристов и мигрантов (медицина путешествий) / Ю.В. Лобзин, В.В. Нечаев, С.Л. Мукамоллов, Е.С. Романова; под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2016. – Ч. 3. Общая характеристика. Полиомиелит. Ротавирусная и норовирусная инфекции. Вирусные гепатиты А и Е. – 92 с.
140. Юнак, Л.Н. Кабинет компьютерной томографии в нейрохирургической службе / Л.Н. Юнак, Н.И. Кононова, Х.Ш. Шамхалов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Т. IX, Спец. Выпуск: XVI всероссийская научно–практическая конференция: сборник материалов. – С. 290.
141. Яговкин, Э.А. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции / Э.А. Яговкин, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 4. – С. 74–82.
142. Яхно, Н.Н. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия / Н.Н. Яхно, В.Н. Парфенов, И.В. Дамулин. – М.: МИА, 2014. – 280 с.

143. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis / G.M. Khandaker, J. Stochl, S. Zammit [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 236–242.

144. A retrospective study of viral central nervous system infections: relationship amongst aetiology, clinical course and outcome / G. Calleri, V. Libanore, S. Corcione [et al.] // *Infection.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 227–231.

145. Acridine orange fluorescent microscopy is more sensitive than India ink light microscopy in the rapid detection of cryptococcosis among CrAg positive HIV patients / R. Kwizera, A. Akampurira, D. Williams [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 12, № 7. – P. e0182108.

146. Antithrombotic therapy for secondary stroke prevention in bacterial meningitis in children / C. Boelman, M. Shroff, I. Yau [et al.] // *J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 165, № 4. – P. 799–806.

147. Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis / M. Klein, U. Koedel, T. Pfefferkorn [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. R281.

148. Arthritis secondary to meningococcal disease: a case series of 7 patients / V. Masson-Behar, H. Jacquier, P. Richette [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 96, № 29. – P. e7573.

149. Associations between meteorological factors and aseptic meningitis in six metropolitan provinces of the Republic of Korea / Y.P. Joshi, E.H. Kim, J.H. Kim [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 12. – P. E1193.

150. Atypical presentation of enterovirus infection in adults: outbreak of "Hand, Foot, Mouth and Scalp disease" in Northern Italy / R. Balestri, M. Bellino, L. Landini [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 60–61.

151. Auditory neural myelination is associated with early childhood language development in premature infants / S.B. Amin, D. Vogler-Elias, M. Orlando, H. Wang // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90, № 10. – P. 673–678.

152. Autoimmune meningitis and encephalitis in adult-onset still disease – Case report / M. Bożek, M. Konopko, T. Wierzba–Bobrowicz [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2017. – Vol. 51, № 5. – P. 421–426.
153. Bahr, N.C. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults / N.C. Bahr, D.R. Boulware // *Biomark. Med.* – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 1085–1103.
154. Baley, J.E. Fanaroff and Martin’s neonatal perinatal medicine / J.E. Baley, B. Gonzalez. – Philadelphia: Saunders, 2015. – 833 p.
155. Beal, J.C.I. Increased intracranial pressure in the setting of enterovirus and other viral meningitides / J.C.I. Beal // *Neurol. Res. Int.* – 2019. – Vol. 2017. – P. 2854043.
156. Bhimraj, A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidencebased review / A. Bhimraj // *Cleve Clin. J. Med.* – 2012. – Vol. 79, № 6. – P. 393–400.
157. Bilateral vestibulopathy / M. Strupp, K. Feil, M. Dieterich, T. Brandt // *Handb. Clin. Neurol.* – 2016. – Vol. 137. – P. 235–240.
158. Brain multimodality monitoring: a new tool in neurocritical care of comatose patients / N. Tasneem, E.A. Samaniego, C. Pieper [et al.] // *Crit. Care Res. Pract.* – 2017. – 2017. – P. 6097265.
159. Brinkman, N.E. Retrospective surveillance of wastewater to examine seasonal dynamics of enterovirus infections / N.E. Brinkman, G.S. Fout, S.P. Keely // *mSphere.* – 2019. – Vol. 2, № 3. – P. e00099–17.
160. Cabrerizo, M. Importance of enteroviruses in neuropaediatrics: from polioviruses to other enteroviruses / M. Cabrerizo // *Rev. Neurol.* – 2017. – Vol. 64, № s03. – P. S35–S38.
161. California serogroup virus infection associated with encephalitis and cognitive decline, Canada, 2015 / D. Webster, K. Dimitrova, K. Holloway [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1423–1424.

162. Central nervous system complications of varicella–zoster virus / M. Science, D. MacGregor, S. Richardson [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, № 4. – P. 779–785.
163. Centralized and local color Doppler ultrasound reading agreement for diagnosis of the chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Multiple Sclerosis / M.G. Caprio, K. Marr, S. Gandhi [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 266–273.
164. Cerebral haemodynamics during experimental intracranial hypertension / J. Donnelly, M. Czosnyka, S. Harland [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 694–705.
165. Cerebrospinal fluid otorrhea and recurrent bacterial meningitis in a pediatric case with Mondini dysplasia / M. Işeri, S. Uçar, S. Derin, E. Ustündağ // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 57–59.
166. Chan, J.W. Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults / J.W. Chan // *J. Neurol.* – 2019. – Vol. 264, № 8. – P. 2761622–2761633.
167. Characterization of the relationship between intracranial pressure and electroencephalographic monitoring in burst–suppressed patients / M. Connolly, P. Vespa, N. Pouratian [et al.] // *Neurocrit. Care.* – 2015. – Vol. 85. – P. 37212–37220.
168. Clinical analysis and follow–up of neonatal purulent meningitis caused by group B streptococcus / M. Zhu, J. Zhu, H. Li [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 133–136.
169. Comparative analysis of viral shedding in pediatric and adult subjects with central nervous system–associated enterovirus infections from 2013 to 2015 in Switzerland / S. Cordey, M. Schibler, A.G. L'Huillier [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2017. – Vol. 89. – P. 622–629.
170. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with Bacterial Meningitis Score in children / F.R. Pires, A.C.B.F. Franco, A.E. Gilio, E.J. Troster // *Einstein (Sao Paulo).* – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 167–172.

171. Connolly, M. Characterization of cerebral vascular response to EEG bursts using ICP pulse waveform template matching / M. Connolly, P. Vespa, X. Hu // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2016. – Vol. 122. – P. 291–294.
172. Corticosteroids for acute bacterial meningitis / M.C. Brouwer, P. McIntyre, K. Prasad, D. van de Beek // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 9. – P. CD004405.
173. Costello, F. Optical coherence tomography in neuro–ophthalmology / F. Costello // *Neurol. Clin.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 276153–276163.
174. Cross–resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA / P.A. Hawkins, C.S. Law, B.J. Metcalf [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 1886–1892.
175. CSF lactate alone is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies / E. Hill, T.P. Bleck, K. Singh [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2019. – Vol. 157. – P. 95–98.
176. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis / L. Lind, M. Studahl, L. Persson Berg, K. Eriksson // *J. Neuroinflammation.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 134.
177. Cytokines do play a role in pathogenesis of tuberculous meningitis: a prospective study from a tertiary care center in India / S. Sharma, M.K. Goyal, K. Sharma [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 319. – P. 131–136.
178. Deltenre, P. Hearing loss and deafness in the pediatric population: causes, diagnosis, and rehabilitation / P. Deltenre, L. Van Maldergem // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1527–1538.
179. Diagnosis of meningitis caused by pathogenic microorganisms using magnetic resonance imaging: a systematic review / A. Saberi, S.A. Roudbary, A. Ghayeghran [et al.] // *Basic Clin. Neurosci.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 273–286.
180. Diagnostic practices for suspected community–acquired central nervous system infection in the post–conjugate vaccine era / N.I. Bannietts, S. Joshi, S. Kaushik [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2019. – Vol. 35, № 11. – P. 774–776.

181. Dorsett, M. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department / M. Dorsett, S.Y. Liang // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 34. – P. 917–942.
182. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis / P. Taba, E. Schmutzhard, P. Forsberg [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2017. – Vol. 24, № 10. – P. 1214–e61.
183. Effectiveness of pharmacological therapies for intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury—results from an automated data collection system time-synched to drug administration / S.L. Shein, N.M. Ferguson, P.M. Kochanek [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 236–245.
184. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial / A.A. Palmu, J. Jokinen, D. Borys [et al.] // *Lancet.* – 2013. – № 381. – P. 214–222.
185. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults / A. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, P.G. Kennedy [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15, № 7. – P. 649–659.
186. Electrophysiologic studies, computed tomography, and neurologic outcome in acute bacterial meningitis / M.G. Pike, P.K.H. Wong, R. Bencivenga [et al.] // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 116. – P. 702–706.
187. Empirical combination antibiotic therapy improves the outcome of nosocomial meningitis or ventriculitis in neuro-critical care unit patients / Z. Li, X. Wu, J. Yu [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 465–472.
188. Enhanced identification of group B streptococcus and *Escherichia coli* in young infants with meningitis using the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel / H.S. Arora, B.I. Asmar, H. Salimnia [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 685–687.

189. Enteroviral meningitis in neonates and children of Mashhad, Iran / M.J. Ghabouli Shahroodi, K. Ghazvini, R. Sadeghi, M.S. Sasan // *Jundishapur J. Microbiol.* – 2016. – Vol. 9, № 5. – P. e19955.
190. Enterovirus 71 infection and vaccines / E.J. Yi, Y.J. Shin, J.H. Kim [et al.] // *Clin. Exp. Vaccine Res.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 4–14.
191. Enterovirus neurological disease and bacterial coinfection in very young infants with fever / C. Calvo, P. Gallardo, P. Torija [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2016. – Vol. 85. – P. 37–39.
192. Epidemiology of cerebrospinal fluid cultures and time to detection in term infants / R. Leazer, N. Erickson, J. Paulson [et al.] // *Pediatrics.* – 2021. – Vol. 139, № 5. – P. e20163268.
193. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States from 2011–2014 / R. Hasbun, N. Rosenthal, J.M. Balada-Llasat [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 65, № 3. – P. 359–363.
194. Etiological agents of viral meningitis in children from a dengue–endemic area, Southeast region of Brazil / D.B. de Oliveira, T.M. Candiani, A.P. Franco-Luiz [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2019. – Vol. 375. – P. 390–394.
195. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study / J. Ai, Z. Xie, G. Liu [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 494.
196. Evaluation of optical coherence tomography to detect elevated intracranial pressure in children / J.W. Swanson, T.S. Aleman, W. Xu [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 135, № 4. – P. 320–328.
197. Evaluation of viral etiology in central nervous system infections from a university hospital point of view in Izmir based on seven years data / A. Zeytinoğlu, S. Erensoy, R. Sertöz [et al.] // *Mikrobiyol. Bul.* – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 127–135.
198. False negative results caused by erroneous automated result interpretation algorithm on the FilmArray 2.0 instrument / C.K. Lee, L. Chiu, G. Yan [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2021. – Vol. 56. – P. e43–e45.

199. Fitch, M.T. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis / M.T. Fitch, D. van de Beek // *Lancet Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 191–200.
200. Fluctuation in hearing thresholds during recovery from childhood bacterial meningitis / I. Roine, T. Pelkonen, M.L. Cruzeiro [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 276253–276257.
201. Fluid resuscitation in septic patients improves systolic but not diastolic middle cerebral artery flow velocity / A.A. Goede, B.G. Loeff, A.C. Reidinga, A. Schaafsma // *Ultrasound Med. Biol.* – 2019. – Vol. 43, № 11. – P. 2591–2600.
202. Fully automated diagnosis of papilledema through robust extraction of vascular patterns and ocular pathology from fundus photographs / K.N. Fatima, T. Hassan, M.U. Akram [et al.] // *Biomed. Opt. Express.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 1005–1024.
203. Gender differences in cerebral metabolism for color processing in mice: a PET/MRI Study / P.C. Njemanze, M. Kranz, M. Amend [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 12, № 7. – P. e0179919.
204. Gilden, D. Varicella zoster virus in temporal arteries of patients with giant cell arteritis / D. Gilden, M. Nagel // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212, № 1. – P. S37–S39.
205. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Meningitis Collaborators // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 1061–1082.
206. Grjibovski, A.M. Cross-sectional studies in health sciences / A.M. Grjibovski, S.V. Ivanov // *Sci. Healthcare.* – 2015. – № 2. – P. 5–18.
207. Hayreh, S.S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure / S.S. Hayreh // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2016. – Vol. 50. – P. 108–144.
208. Hearing impairment and its predictors in childhood bacterial meningitis in Angola / I. Roine, T. Pelkonen, M.L. Cruzeiro [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 563–565.

209. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK / J. Breuer, M. Pacou, A. Gautier, M. Brown // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, № 2. – P. e27–e33.
210. Human enteroviruses in cerebrospinal fluid of children with suspected aseptic meningitis: a study in northern Iran / F. Sadeghi, M. Talebi–Nesami, R. Barari–Savadkouhi [et al.] // *Caspian J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 112–115.
211. Human parechovirus and enterovirus initiate distinct CNS innate immune responses: pathogenic and diagnostic implications / D. Fortuna, A.M. Cárdenas, E.H. Graf [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 39–45.
212. ICARES: a real–time automated detection tool for clusters of infectious diseases in the Netherlands / G.H. Groeneveld, A. Dalhuijsen, C. Kara–Zaïtri [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 201.
213. Innate immune response to lipooligosaccharide: pivotal regulator of the pathobiology of invasive *Neisseria meningitidis* infections / C.M. John, N.J. Phillips, D.C. Stein, G.A. Jarvis // *Pathog. Dis.* – 2020. – Vol. 75, № 3. – DOI: 10.1093/femspd/ftx030.
214. Interpretation of cerebrospinal fluid white blood cell counts in young infants with a traumatic lumbar puncture / T.W. Lyons, A.T. Cruz, S.B. Freedman [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 622–631.
215. Intra–arterial vasodilator therapy for parainfectious cerebral vasospasm / A. Taqui, L. Koffman, F. Hui [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 340, № 1–2. – P. 225–229.
216. Intracranial hemorrhage caused by neurosyphilis: a case report / M. Koh, D. Kashiwazaki, K. Yamatani, S. Kuroda // *No Shinkei Geka*. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 711–716.
217. Intravascular ultrasound in the evaluation and management of cerebral venous disease / M. Mokin, P. Kan, A.A. Aba [et al.] // *World Neurosurg.* – 2013. – Vol. 80, № 5. – P. e7–13.

218. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review / X. Zhang, J.E. Medow, B.J. Iskandar [et al.] // *Physiol. Meas.* – 2021. – Vol. 38, № 8. – P. R143–R182.
219. Ječmenica, J.R. Characteristics of brain stem auditory evoked potentials in children with hearing impairment due to infectious diseases / J.R. Ječmenica, A.A. Opančina // *J. Child Neurol.* – 2021. – Vol. 30, № 6. – P. 683–689.
220. Kastpus, O. Neuroimaging of infection / O. Kastpus, I. Wanke, M. Maschke // *NeuroRx.* – 2005. – Vol. 2. – P. 324–332.
221. Kaviyil, J.E. Diagnosis of tuberculous meningitis: current scenario from a Tertiary Neurocare Centre in India / J.E. Kaviyil, R. Ravikumar // *Indian J. Tuberc.* – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 183–188.
222. Khan, J. Entropy as an indicator of cerebral perfusion in patients with increased intracranial pressure / J. Khan, R. Mariappan, L. Venkatraghavan // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 409–411.
223. Kirkman, M.A. Multimodality Neuromonitoring / M.A. Kirkman, M. Smith // *Anesthesiol. Clin.* – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 511–523.
224. Kiroglu, Y. The role of diffusion-weighted echo planar MRI in central nervous system infections regarding etiopathogeneses / Y. Kiroglu, N. Karabulut, A. Alkan // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 257–262.
225. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis / A. Sokhan, Y. Zots, A. Gavrylov [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2017. – № 270. – P. 65–69.
226. Lumbar puncture for all febrile infants 29–56 days old: a retrospective cohort reassessment study / R. Scarfone, A. Murray, P. Gala, F. Balamuth // *J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 200–205.
227. Meningitis outbreak caused by vaccine-preventable bacterial pathogens – Northern Ghana, 2016 / F.Y. Aku, F.C. Lessa, F. Asiedu-Bekoe [et al.] // *Morb. Mortal. Weekly Rep.* – 2017. – Vol. 66, № 30. – P. 806–810.
228. Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: a review of cases reported through active surveillance in the United States,

2000–2008 / C.M. Harris, H.M. Wu, J. Li [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. ofw226.

229. Meta-analysis of studies comparing adjuvant dexamethasone to glycerol to improve clinical outcome of bacterial meningitis / S. Vaziri, F. Mansouri, B. Sayad [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 21, № 8. – P. 22.

230. Metagenomic sequencing of an echovirus 30 genome from cerebrospinal fluid of a patient with aseptic meningitis and orchitis / A. Piantadosi, S.S. Mukerji, P. Chitneni [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. ofx138.

231. Molecular identification of human enteroviruses associated with aseptic meningitis in Yunnan province, Southwest China / Y. Zhu, X. Zhou, J. Liu [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 2761515.

232. Nagel, M. Complications of varicella zoster virus reactivation / M. Nagel, D. Gilden // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 439–453.

233. Nagel, M. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation / M. Nagel, D. Gilden // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 356–360.

234. Neo, W.L. Reversible hearing loss following cryptococcal meningitis: case study / W.L. Neo, N. Durisala, E.C. Ho // *J. Laryngol. Otol.* – 2016. – Vol. 130, № 7. – P. 691–695.

235. Neonatal enterovirus infection: case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications / F.H. Morriss Jr, J.B. Lindower, H.L. Bartlett [et al.] // *AJP Rep.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. e344–e351.

236. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study) / M.S. Paksu, K. Aslan, T. Kendirli [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 335–347.

237. Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes / S.M. Chu, J.F. Hsu, C.W. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e105294.

238. Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated cryptococcal meningitis / V.R. Bollela, G. Frigieri, F.C. Vilar [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2017. – Vol. 50, № 9. – P. e6392.
239. Ophthalmic features of spinocerebellar ataxia type 7 / A. Campos-Romo, E.O. Graue-Hernandez, L. Pedro-Aguilar [et al.] // *Eye (Lond).* – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 120–127.
240. Optic disc changes by optical coherence tomography in optic disc edema in Lomé / M.A.K. Santos, K. Vonor, D.K. Ayena [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 314–318.
241. Optic disc edema in glial fibrillary acidic protein autoantibody-positive meningoencephalitis / J.J. Chen, A.J. Aksamit, A. McKeon [et al.] // *J. Neuroophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 276–281.
242. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension / P. Albrecht, C. Blasberg, M. Ringelstein [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 264, № 7. – P. 1370–1380.
243. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia / D. Casas-Alba, M.F. de Sevilla, A. Valero-Rello [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 874–881.
244. Pappu, S. Brain CT to assess intracranial pressure in patients with traumatic brain injury / S. Pappu, J. Lerma, T. Khraishi // *J. Neuroimaging.* – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 37–40.
245. Parainfectious encephalomyeloradiculitis associated with bacterial meningitis: a case report / Y. Kato, T. Hayashi, A. Uchino [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2015. – Vol. 9. – P. 35.
246. Plasminogen activator inhibitor-1 influences cerebrovascular complications and death in pneumococcal meningitis / M.C. Brouwer, J.C. Meijers, F. Baas [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127, № 4. – P. 553–564.

247. Pneumococcal meningitis in a young adult female with common variable immunodeficiency / C.J. Cooper, S. Said, R. Quansah [et al.] // *Am. J. Case Rep.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 6471–6475.
248. Postpneumococcal Moyamoya syndrome case report and review of the postinfective cases / F. Pinardi, A. Stracciari, L. Spinardi, M. Guarino // *BMJ Case Rep.* – 2013. – DOI: 10.1136/bcr-2012-006726.
249. Predictors of persistent neuropathic pain – a systematic review / S. Boogaard, M. Heymans, H. de Vet [et al.] // *Pain Physic.* – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 433–457.
250. Prevalence and risk factors of intracranial and extracranial artery stenosis in asymptomatic rural residents of 13 villages in China / H. Jin, Q. Peng, D. Nan [et al.] // *BMC Neurol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 136.
251. Proudfoot, M. Old adversaries, modern mistakes: neurosyphilis / M. Proudfoot, B. McLean // *Pract. Neurol.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 174–177.
252. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis / O. Akkaya, H.I. Guvenc, S. Yuksekkaya [et al.] // *Clin. Lab.* – 2019. – Vol. 63, № 4. – P. 827–832.
253. Real-Time processing of continuous physiological signals in a neurocritical care unit on a stream data analytics platform / Y. Bai, D. Sow, P. Vespa, X. Hu // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2020. – Vol. 122. – P. 75–80.
254. Red blood cells in cerebrospinal fluid as possible inhibitory factor for enterovirus RT-PCR / S.M. Almeida, S.M. Raboni, M.B. Nogueira, L.R. Vidal // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2016. – Vol. 74, № 10. – P. 810–815.
255. Restricted infection of murine cytomegalovirus (MCMV) in neonatal mice with MCMV-induced sensorineural hearing loss / K. Ikuta, H. Ogawa, H. Hashimoto [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2015. – Vol. 69. – P. 138–145.
256. Retinal findings on OCT in systemic conditions / P.P. Chhablani, V. Ambiya, A.G. Nair [et al.] // *Semin. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 525–546.

257. Risk classification for enteroviral infection in children with meningitis and negative gram stain / R. Zakhour, E. Aguilera, R. Hasbun, S.H. Wootton // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 791–796.

258. Risk factors associated with the development of early neurological complications in purulent meningitis in a pediatric population / M.M. Espinoza–Oliva, D.B. Rizo–Santos, R. Díaz–Peña [et al.] // *Gac. Med. Mex.* – 2017. – Vol. 153, № 3. – P. 313–320.

259. Robertson, A.D. Assessing cerebrovascular autoregulation from critical closing pressure and resistance area product during upright posture in aging and hypertension / A.D. Robertson, H. Edgell, R.L. Hughson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 124–133.

260. Role of rifampin in reducing inflammation and neuronal damage in childhood bacterial meningitis: a pilot randomized controlled trial / L. Uppal, S. Singhi, P. Singhi, R. Aggarwal // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – Vol. 36, № 6. – P. 556–559.

261. Rottenstreich, A. Association between viral load of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid and the clinical course of central nervous system infection / A. Rottenstreich, Z. Oz, I. Oren // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 79, № 2. – P. 174–177.

262. Schwermer, B. Fever and headache after a vacation in Thailand / B. Schwermer, D. Eschle, C. Bloch–Infanger // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2017. – Bd. 142, № 14. – S. 1063–1066.

263. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration / J.P. Vandenbroucke, E. von Elm, D.G. Altman [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2014. – Vol. 12, № 12. – P. 1500–1524.

264. Tai, M.S. Role of transcranial doppler in the evaluation of vasculopathy in tuberculous meningitis / M.S. Tai, V.K. Sharma // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e0164266.

265. The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous system infections / S. Jaijakul, L. Salazar, S.H. Wootton [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 59. – P. 77–81.

266. The effect of treatment of idiopathic intracranial hypertension on prevalence of retinal and choroidal folds / M.J. Kupersmith, P.A. Sibony, S.E. Feldon [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 176. – P. 77–86.

267. The responsiveness of TrkB to exogenous BDNF in frontal cortex during antibiotic treatment of *Streptococcus pneumoniae* meningitis / X. Song, D. Lian, D. He [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 1915–1923.

268. The severity of infection determines the localization of damage and extent of sensorineural hearing loss in experimental pneumococcal meningitis / M. Perny, M. Roccio, D. Grandgirard [et al.] // *J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 36, № 29. – P. 7740–7749.

269. The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients / P. Domingo, V. Pomar, N. de Benito, P. Coll // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 108.

270. The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany – demographic, clinical and laboratory findings / M. Kaminski, V. Grummel, D. Hoffmann [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2019. – Vol. 24, № 8. – P. 1062–1070.

271. Three cases of mumps virus and enterovirus coinfection in children with enteroviral meningitis / M. Rasti, M. Makvandi, N. Neisi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 49. – P. e5610.

272. Three phases of cerebral arteriopathy in meningitis: vasospasm and vasodilatation followed by organic stenosis / T. Yamashima, K. Kashihara, K. Ikeda [et al.] // *Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 16, № 4. – P. 546–553.

273. Treatment of stroke related refractory brain edema using mixed vasopressin antagonism: a case report and review of the literature / V.S. Hedna, S. Bidari, D. Gubernick [et al.] // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 213.

274. TROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. von Elm, D.G. Altman, M. Egger [et al.] // *BMJ*. – 2007. – № 335. – P. 806–808.

275. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: a prospective observational study / C. Robba, D. Cardim, T. Tajsic [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 14, № 7. – P. e1002356.

276. Van Bel, F. Cerebral blood flow velocity waveform characteristics (Doppler ultrasound) / F. Van Bel // *An atlas of neonatal Brain sonography*. – MacKeith Press, 2007. – P. 341–363.

277. Varicella–zoster virus acute myelitis in a patient with MS treated with natalizumab / J. Yeung, C. Cauquil, G. Saliou [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80, № 19. – P. 1812–1813.

278. Varicella–zoster virus trigeminal ganglioneuritis without rash / M. Birlea, M. Nagel, N. Khmeleva [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, № 1. – P. 90–92.

279. Venous sinus stenting for reduction of intracranial pressure in IIH: a prospective pilot study / K.C. Liu, R.M. Starke, C.R. Durst [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1–8.

280. Visual evoked potentials show strong positive association with intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis / M.A. da Cunha Silva Vieira, M. do Amparo Salmito Cavalcanti, D.L. Costa [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 309–313.

281. Visual pathway abnormalities in tuberculous meningitis / P.K. Maurya, A.K. Singh, L. Sharma [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 33. – P. 205–208.

282. Wall, M. Update on idiopathic intracranial hypertension / M. Wall // *Neurol. Clin.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 45–57.

283. Wallace, S.S. Impact of enterovirus testing on resource use in febrile young infants: a systematic review / S.S. Wallace, M.A. Lopez, A.C. Caviness // *Hosp. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 96–102.

284. Yawn, B. The global epidemiology of herpes zoster / B. Yawn, D. Gilden // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 10. – P. 928–930.