

## РАННИЙ ПРОГНОЗ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ

Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, В.В. Пилипенко<sup>1</sup>, М.В. Резванцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

### The early prognosis at the bacterial meningitis

Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, V.V. Pilipenko<sup>1</sup>, M.V. Rezvansev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup> Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** На основании комплексного исследования клинико-лабораторных проявлений заболеваний у 150 больных бактериальными гнойными менингитами и менингоэнцефалитами (БМ) с использованием методов математико-статистической обработки, в том числе логистического регрессионного анализа, определены ранние прогностические критерии максимального риска и отношение шансов максимального риска осложненного (ациклического) течения заболевания, позволяющие в максимально ранние сроки (первые часы – сутки после госпитализации больного) прогнозировать характер течения БМ и его исход. К критериям раннего прогноза ациклического течения БМ отнесены: возраст больного  $\geq 55$  лет, поздняя госпитализация ( $\geq 3$  суток заболевания), выраженные нарушения сознания (кома), наличие эпизодов генерализованных судорог в остром периоде БМ, наличие «очаговой» неврологической симптоматики, а при первичном (диагностическом) исследовании ликвора – содержание белка  $\geq 2,7$  г/л, а также величина коэффициента «глюкоза ликвора/глюкоза сыворотки крови»  $< 0,2$ . Использование предложенной математической логистической регрессионной модели оценки вероятности ациклического течения заболевания, в том числе с летальным исходом, позволяет осуществлять прогноз с эффективностью 92%, при специфичности 90,6% и чувствительности 93% в течение первых часов – суток от госпитализации.

**Ключевые слова:** бактериальный менингит, диагностика, ранний прогноз, математическая логистическая регрессионная модель раннего прогноза вариантов течения бактериальных менингитов.

**Введение.** Не требует доказательств актуальность проблемы бактериальных гнойных менингитов (БМ) в свете огромного эпидемиологического и медико-социального [1–3] значения наиболее распространенных в человеческой популяции бактериозов – пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции и гемофильной инфекции [4–6], а также в контексте значения нейроинфекционной патологии в общей структуре инфекционных заболеваний [7–9]. Риски

**Abstract.** On the basis of the studying of clinical and laboratory sings of 150 cases of bacterial meningitis (BM) with the use of various statistical methods, including multivariate logistical regression analysis, the early prognostic criteria of the maximum risk and the relation of chances of the maximum risk of an acyclic (severe, complicated, including lethal) variant of a diseases were estimated. These criteria are: age of the patient  $\geq 55$  years, late hospitalisation ( $\geq 3$  days of disease), the expressed disturbances of consciousness (coma), episodes of generalized cramps in acute period, presence of "focal" neurologic sings, also the CSF protein level  $\geq 2,7$  g/l, and also factor size «a glucose of CSF/glucose of serum»  $< 0,2$  at primary (diagnostic) Lp. Using of an offered logistical regression models allows to prognosticate an aciclic variant of BM with efficiency of 92%, at specificity of 90,6% and sensitivity of 93% in some hours after getting to the hospital.

**Key words:** bacterial meningitis, diagnostics, prognostic risk factors, early prognosis, multivariate logistic regression prognostic model.

развития различных церебральных и экстрацеребральных осложнений, в том числе витальных, часто ациклическое (осложненное, затяжное, волнообразное) течение заболевания, формирование стойких резидуальных последствий [10, 11], 40–60% показатели летальности при ряде нозоформ [12, 13] обуславливают необходимость совершенствования диагностических подходов к раннему прогнозу вариантов течения БМ, что имеет существенное значение для проведения

своевременной, адекватной и эффективной комплексной терапии больных.

**Цель исследования** – на основании комплексного математико-статистического анализа клинических и лабораторных проявлений БМ менингококковой этиологии (МкБМ), пневмококковой этиологии (ПкБМ) и БМ с неустановленной этиологией (БМ Н/У), в том числе с использованием математического моделирования, определить наиболее значимые критерии раннего прогноза ациклического течения заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализированы клинико-лабораторные проявления БМ у 150 больных, в том числе у 24 больных БМ менингококковой этиологии (МкБМ), 36 больных БМ пневмококковой этиологии (ПкБМ), 44 больных с неустановленной этиологией заболевания (БМ Н/У), а также в 46 случаях МкБМ, ПкБМ и БМ Н/У с летальным исходом заболевания. Все больные находились на лечении в СПб ГУЗ ГКИБ № 30 им. С.П. Боткина (главный врач – профессор, д.м.н. А.А. Яковлев, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии А.М. Алексеев). Возрастные и гендерные характеристики исследуемых групп больных, представленные в таблице 1, подтверждают корректность сравнения исследуемых групп.

В исследование не включены больные генерализованными смешанными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) «менингококкемия + менингит» с фулминантной формой менингококкемии (острейший менингококковый сепсис), заведомо определяющей тяжесть, неблагоприятный прогноз и исход заболевания [9, 10].

Под ациклическим вариантом течения БМ понимается осложненное, преимущественно тяжелое, реже среднетяжелое, течение заболевания, в периоде разгара – нередко с отечно-дислокационными осложнениями, нарушением сознания на уровне «оглушение-сопор-кома», с выраженной общемозговой, менингеальной симптоматикой и выраженной «очаговой» неврологической симптоматикой, судорожным синдромом, в случаях выздоровления больных – с разрешением перечисленных синдромальных проявлений к

концу 5-й недели лечения в стационаре и позднее, с «волнообразной» санацией ЦСЖ, рецидивами нарастания нейтрофильного плеоцитоза, дальнейшей медленной динамикой выздоровления и выпиской из стационара на  $52,5 \pm 4,7$  сутки лечения с остаточными проявлениями БМ преимущественно в виде выраженных жалоб астено-вегетативного характера, стойкими признаками неврологического дефицита различной степени выраженности. К ациклическому варианту течения БМ также отнесен летальный исход заболевания.

Случаи БМ, характеризовавшиеся разрешением перечисленных синдромальных проявлений к концу 2-й недели лечения в стационаре, лимфоцитарной санацией ЦСЖ к этому сроку, отсутствием повторных волн роста нейтрофильного плеоцитоза, окончательной санацией ЦСЖ к исходу 4-й недели лечения, дальнейшей динамикой выздоровления и выпиской из стационара на  $34,7 \pm 1,5$  сутки лечения с остаточными проявлениями БМ преимущественно в виде умеренных симптомов астено-вегетативных нарушений, без признаков неврологического дефицита отнесены к циклическому (гладкому, не осложненному) варианту течения БМ.

Проанализирован 81 параметр (признак), в том числе 8 качественных, 28 ранговых и 45 количественных признаков, характеризующих проявления БМ. Общее число исследованных критериев составило 24 393.

Все признаки оценивались ретроспективно при уже известном характере течения БМ – 64 больных с циклическим характером течения и 86 больных – с ациклическим, и определившемся исходе заболевания.

Качественные критерии – пол, этиология БМ, вариант течения БМ (циклический, ациклический), исход (выздоровление, летальный исход).

Ранговые критерии – анамнестические сведения (фоновая патология, сопутствующие заболевания), выраженность основных синдромальных проявлений БМ при поступлении в стационар и в динамике заболевания (степень нарушения сознания, выраженность шока, выраженность острой

Таблица 1

**Возрастные и гендерные параметры, сроки госпитализации больных БМ различной этиологии в исследуемых группах,**

Параметры	МкБМ, n=24	ПкБМ n=36	БМ Н/У n=44	БМ (летальный исход), n=46
Возраст, лет	$35,6 \pm 11,5$	$49,8 \pm 8,1$	$47,4 \pm 8,7$	$55,8 \pm 15,3$
Жен. / Муж.	10 / 14	14 / 22	18 / 26	20 / 26
Сроки госпитализации, сут.	$1,57 \pm 0,59$	$3,23 \pm 0,75$	$2,82 \pm 0,73$	$4,57 \pm 1,53$

дыхательной недостаточности, длительность ИВЛ, синдром геморрагической экзантемы, общемозговые симптомы, менингеальный синдром, синдром очаговых неврологических нарушений, судорожный синдром) с оценкой их проявлений и/или выраженности в баллах.

Количественные критерии — возраст, общая длительность заболевания до госпитализации, длительность заболевания БМ до госпитализации, длительность лечения в стационаре, показатели гемограммы (число лейкоцитов, % содержания нейтрофилов, число тромбоцитов), показатели ЦСЖ (величина плеоцитоза, % нейтрофилов в плеоцитозе, содержание белка, содержание глюкозы, величина глюкозного коэффициента («глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови»)).

Использованы пакеты прикладных программ: SPSS PASW Statistics 18, OpenEpi 2.2.1, StatSoft Statistica for Windows 8.0 — для статистического анализа, Microsoft Office 2003 — для организации и формирования матрицы данных. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [14, 15].

Алгоритм математико-статистической обработки полученных результатов состоял из 3 (трех) этапов.

I этап — этап определения числовых характеристик исследуемых переменных количественных, ранговых и качественных критериев (признаков), при котором были использованы: оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка; оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках по Т-тесту Стьюдента; для переменных, распределение которых достоверно отличалось от закона нормального распределения, использовался U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test); проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовался двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test).

II этап — этап отбора критериев, обладающих наибольшей информативностью в отношении прогноза ациклического течения заболевания. Оценка влияния факторов риска в отношении ациклического течения БМ выполнена с помощью построения таблиц сопряженности качественных и ранговых критериев (признаков) с расчетом абсолютного риска, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала ОШ; количественные

показатели были предварительно переведены в ранговые.

III этап — этап построения математической модели раннего прогнозирования вариантов течения БМ с использованием логистического регрессионного анализа.

**Результаты и обсуждение.** В результате выполнения I и II этапов с использованием перечисленных выше методов медико-статистической обработки были выявлены критерии (признаки) — качественные, ранговые и количественные, обладавшие наибольшей информативностью в отношении раннего (первые часы — сутки от поступления в стационар) прогноза ациклического течения БМ. В таблице 2 приведены характеристики наиболее информативных количественных показателей.

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что в группе с ациклическим вариантом течения БМ наблюдались статистически значимо большие ( $p < 0,001$ ) значения возраста пациентов, сроков госпитализации и содержания белка в ЦСЖ, а также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньшая величина глюкозного коэффициента по сравнению с циклическим вариантом течения БМ.

Оценка связи качественных критериев с вариантом течения БМ выполнена с использованием расчета критерия Хи-квадрат Пирсона (табл. 3).

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что представленные признаки являются информативными для дискриминирования (разделения) больных БМ на группы по прогнозируемому варианту течения заболевания, что подтверждается величиной уровня значимости  $p < 0,001$ .

В результате выполнения III этапа исследования с использованием логистического регрессионного анализа создана математическая модель вероятности ациклического течения заболевания, в которую вошли 5 из 7 перечисленных выше критериев (признаков), имеющих наибольшее значение для раннего прогноза вариантов течения БМ:

$$\hat{y} = \exp(-17,6 + X_1 \times 0,128 + X_2 \times 1,704 + X_3 \times 1,441 + X_4 \times 3,007 + X_5 \times 4,124 + X_6 \times 2,536) / (1 + \exp(-17,6 + X_1 \times 0,128 + X_2 \times 1,704 + X_3 \times 1,441 + X_4 \times 3,007 + X_5 \times 4,124 + X_6 \times 2,536)),$$

где  $\hat{y}$  — вероятность циклического или ациклического вариантов течения БМ;

$\exp$  — функция, равная константе  $e = 2,71828182845904$ , возведенной в степень, равную результату вычисления внутри скобок;

$X_1 - X_6$  — значения подставляемых переменных, характеризующих анализируемые параметры (критерии или признаки) (табл. 4).

При значении  $\hat{y} < 0,5$  прогнозируется циклический вариант течения БМ, при значении  $\hat{y} \geq 0,5$  прогнозируется высокий риск его ациклического течения, а значение  $\hat{y}$ , приближающееся к 1,0, свидетельствует о высоком риске летального исхода.

Таблица 2

**Числовые характеристики информативных количественных признаков БМ, оцениваемых с целью раннего прогноза варианта течения БМ**

Количественные признаки	Вариант течения БМ		Уровень значимости различия, p*
	Циклический, n = 64 Me[Q25;Q75%]	Ациклический, n = 86 Me[Q25;Q75%]	
Возраст, лет	48,0 [38,0; 52,0]	54,0 [48,0; 60,0]	<0,001
Сроки госпитализации**, сут.	2,0 [2,0; 2,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
Белок ЦСЖ при 1-й Лр***, г/л	2,02 [1,66; 2,70]	3,33 [2,62; 4,57]	<0,001
Глюкозный коэффициент при 1-й Лр	0,34 [0,22; 0,44]	0,25 [0,10; 0,38]	<0,001

\* – оценка значимости различия по U-критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test);

\*\* – длительность БМ до госпитализации;

\*\*\* – Лр – люмбальная пункция.

Таблица 3

**Оценка связи качественных критериев с вариантом течения БМ**

Качественные критерии (признаки), оцениваемые при госпитализации	Статистические параметры		
	Критерий $\chi^2$ Пирсона	Число степеней свободы, df	Уровень значимости, p
Сознание больного на уровнях «оглушение – сопор» или «кома»	22,39	2	<0,001
Наличие $\geq 2$ очаговых неврологических симптомов или афазии/дизартрии	16,71	2	<0,001
Наличие и частота эпизодов генерализованных судорог	34,37	2	<0,001

Таблица 4

**Прогностические признаки БМ, включенные в логистическую регрессионную модель, и их коды**

Наименования и градации признака	Коды	Коэффициенты модели	Уровень значимости, p
Возраст пациента, лет	X1	0,128	0,001
Поступление в стационар от начала болезни, сутки	X2	1,704	<0,001
Концентрация белка в СМЖ, г/л	X3	1,441	0,002
Наличие одного эпизода генерализованных судорог: 0 – отсутствовал; 1 – 1 эпизод	X4	3,007	0,005
Наличие двух эпизодов генерализованных судорог: 0 – отсутствовали или 1 эпизод; 1 – два эпизода и более	X5	4,124	0,002
Сознание на уровне «сопор-кома» или $\leq 10$ баллов по ШКГ: 0 – отсутствует признак; 1 – присутствует признак	X6	2,536	0,027
Константа		-17,6	<0,001

Использование предложенной математической модели оценки вероятности ациклического течения заболевания, в том числе с летальным исходом, позволяет осуществлять ранний прогноз вариантов течения БМ с эффективностью 92%,

при специфичности 90,6% и чувствительности 93% (табл. 5).

Показатели диагностической точности построенной модели говорят о её высокой информативности.

Таблица 5

## Показатели качества модели раннего прогноза вариантов течения БМ различной этиологии

Показатель	Значение показателя на сформированной выборке, n = 150, в %
Чувствительность	93,0
Специфичность	90,6
Диагностическая эффективность (безошибочность)	92,0
Уровень ложноотрицательных ответов	7,0
Уровень ложноположительных ответов	9,4

Прогностическая способность использованной логистической регрессионной модели оценена на основании сравнения прогнозов, полученных с её помощью, с исходными данными, характеризовавшими характер течения и исход БМ у 150 больных, и отражена в таблице 6.

Для удобства и простоты практического использования разработанной математической модели прогноза варианта течения БМ создан вероятностный калькулятор ациклического варианта течения БМ на базе табличного редактора MS Excel в составе пакета программ MS Office 2003 (рис.), подана заявка на патент, получена приоритетная патентная справка [16].

**Заключение.** Проблема прогнозирования вариантов циклического и ациклического течения БМ,

тем более раннего прогнозирования, остается актуальной, прежде всего для практического здравоохранения. Использование известных и предлагаемых авторами маркеров ациклического течения БМ, в том числе летального исхода — определение в ЦСЖ концентрации ФНО- $\alpha$ , прокальцитонина и др. [17, 18] предполагает выполнение специальных лабораторных исследований, не входящих в число рутинных (стандартных) для практики инфекционных стационаров.

Значение каждого в отдельности из установленных критериев (возраст больных  $\geq 55$  лет, поздняя ( $\geq 3$  суток) госпитализация в состоянии сопора или комы, наличие признаков менингоэнцефалита — судорожного синдрома, «очаговых» неврологических симптомов, а также ликворологические

Таблица 6

## Классификационная таблица обучающей информации по модели

Наблюдавшиеся варианты течения БМ	Результаты прогноза с использованием предлагаемой модели, n = 150		Частота совпадений, %
	Циклическое течение	Ациклическое течение	
Циклическое течение, n = 64	58	6	90,6
Ациклическое течение, n = 86	6	80	93,0
Всего в прогнозе, n = 150	64	86	92,0

Вероятностный калькулятор математической модели раннего прогноза вариантов течения БМ (вид на экране монитора компьютера)

Модель прогноза ациклического течения менингита											
	Возраст пациента, лет	Сроки госпитализации, сутки	Концентрация белка в ЦСЖ, г/л	1-кратный эпизод генерализованных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Два и более эпизодов генерализованных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Выраженность нарушения сознания ( $\leq 8$ баллов по ШКГ): 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Константа	Сумма	Экспонента	Значение функции $\hat{y}$	Вероятность ациклического течения менингита
	X1	X2	X3	X4	X5	X6					
Коэффициенты модели	0,128	1,704	1,441	3,007	4,124	2,536	-17,6				
Результаты обследования	49	2	4,1	1	0	1					
Расчет вероятности	6,272	3,408	5,9081	3,007	0	2,536	-17,6	3,53	34,16	0,97156	<b>97%</b>
Инструкция:	1. В ячейки желтого цвета ввести результаты обследования пациента при поступлении (1-2 сутки). 2. В ячейке с адресом K7 - расчетное значение вероятности неблагоприятного течения менингита, %.										

критерии – содержание белка в ликворе  $\geq 2,7$  г/л и низкая ( $< 0,2$ ) величина глюкозного коэффициента), а также ряда клинико-лабораторных критериев для прогноза ациклического течения БМ общеизвестно, что используется в клинической практике [19–21]. При этом каждый критерий имеет различное, по мнению исследователей, прогностическое значение, зависящее от этиологии БМ и анализируемого контингента больных.

Предлагаемая модель обладает рядом преимуществ – анализируемые показатели (критерии) прогноза не требуют специальных методов и методик обследования, являясь рутинными и стандартно используемыми, их оценка возможна уже в первые часы – сутки от момента госпитализации больного, не требуется оценка этиологического фактора, диагностика фонового заболевания и определение принадлежности конкретного больного к группе риска. Это позволяет использовать модель для раннего индивидуального прогноза вариантов течения БМ любой этиологии с 93% чувствительностью и 92% диагностической эффективностью в повседневной практике работы стационара.

#### Литература

- Brandtzaeg, P. Meningococcal infections at the start of the 21st century / P. Brandtzaeg, M. van Deuren // *Adv. Pediatr.* – 2005. – V. 52. – P. 129–162.
- Heckenberg, S.G. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study / S.G. Heckenberg [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2008. – V. 87, №4. – P. 185–192.
- Swartz, M.N. Bacterial meningitis – a view of the past 90 years / M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 351, № 18. – P. 1826–1828.
- Wilder-Smith, A. Hajj-associated outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: Estimates of the attack rate in defined population and the risk of invasive disease developing in carriers / A. Wilder-Smith [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 36. – P. 679–683.
- Zombre, S. The outbreak of meningitis due to *Neisseria meningitidis* W135 in 2003 in Burkina Faso and the national response: main lessons learnt / S. Zombre [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – V. 25. – Suppl. 1. – P. 69–71.
- Arda, B. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey / B. Arda [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2008. – V. 17, № 1. – P. 76–79.
- Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий; под ред. академика РАМН В.И. Покровского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 112 с.
- Hussein, A.S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review / A.S. Hussein, S.D. Shafran // *Medicine (Baltimore)*. – 2000. – V. 79, № 6. – P. 360–368.
- Лобзин, Ю.В. Бактериальные менингиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко // *Избранные вопросы терапии инфекционных больных*; под общ. ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – С. 879–897.
- Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
- Khwannimit, B. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / B. Khwannimit, P. Chayakul, A. Geater // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2004. – V. 35, № 4. – P. 886–892.
- Korsholm, J. Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. Korsholm [et al.] // *Ugeskr Laeger.* – 2009. – V. 171, № 18. – P. 1481–1485.
- Worsøe, L. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis / L. Worsøe, P. Cayé-Thomasen, C.T. Brandt // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – V. 51, № 8. – P. 917–924.
- Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМЕДА, 2005. – 292 с.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 305 с.
- Приоритетная заявка на патент «Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов» / В.В. Пилипенко, Ю.В. Лобзин, М.В. Резванцев, А.М. Алексеев. – Приоритетная справка №2010146608 от 16.11.2010.
- Viallon, A. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis / A. Viallon [et al.] // *Crit. Care.* – 2005. – V. 9, № 4. – P. 344–350.
- Mary, R. Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin / R. Mary, F. Veinberg, R. Couderc // *Ann. Biol. Clin.* – 2003. – V. 61, № 2. – P. 127–137.
- Hoen, B. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors / B. Hoen [et al.] // *Eur. J. Med.* – 1993. – V. 2, № 1. – P. 28–32.
- Van de Beek, D. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis / D. Van de Beek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 351, № 18. – P. 1849–1859.
- Zoons, E. Seizures in adults with bacterial meningitis / E. Zoons [et al.] // *Neurology.* – 2008. – V. 70 (22 Pt2). – P. 2109–2115.

#### Авторский коллектив:

*Лобзин Юрий Владимирович* – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

*Пилипенко Василий Викторович* – доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, к.м.н., тел. 8(812)717-64-96, +7-921-930-20-19, +7-911-234-00-88, e-mail: v.pilipenko@mail.ru;

*Резванцев Михаил Владимирович* – доцент кафедры автоматизации управления медицинской службой (с военно-медицинской статистикой) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел.: 8(812)329-71-42