

Шифр: гнійні менінгіти

**Сучасні клініко-епідеміологічні особливості
гнійних менінгітів у 2015-2018 рр.**

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД «СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ».....	5
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	11
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У ПАЦІЄНТІВ * ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2015-2018 рр.....	13
РОЗДІЛ 4. СУЧАСНІ ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У ЛЮДИНИ.....	22
ВИСНОВКИ.....	26
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	28
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	30
АНОТАЦІЯ.....	32

ВСТУП

Менінгіт – це поліетіологічна інфекційна хвороба нервової системи, що характеризується запаленням м'якої мозкової оболонки головного та спинного мозку з розвитком інтоксикаційного, менінгеального та інших синдромів з супутніми запальними змінами у лікворі. Для цієї нейроінфекції, викликаній різними агентами, характерними є різноманітність клініки, важкість перебігу з високою вірогідністю розвитку ускладнень та значний рівень летальних випадків у порівнянні з іншими інфекційними хворобами [1, 2].

Гнійні менінгіти, основними збудниками яких є бактерії, поширені в усьому світі. У деяких країнах Східної Європи, Азії та Африки прослідковуються винятково високі показники рівня захворюваності. Так, наприклад, відомим ендемічним вогнищем менінгококового менінгіту залишається «менінгітний пояс», що розташований на південь від Сахари (Чад, Нігерія, Судан та ін.), в якому загальний рівень захворюваності сягає показників в 40 разів вище, ніж у країнах Західної Європи. У цей час, як результат впровадження якісної вакцинації, на території Японії реєструється не більше 10-15 випадків бактеріальних менінгітів на рік упродовж останніх десятиліть [2, 3].

Варто зауважити, що в Україні відсутня офіційна статистика, що охоплює усі бактеріальні менінгіти. В офіційних звітах деякі зі збудників мають спільну статистику декількох клінічних форм, як, наприклад, захворюваність, що викликана *Neisseria meningitidis* (яка, окрім менінгіту, має форми назофарінгіта, бактеріоносійства та менінгококцемії), у 2018 році налічувала 439 клінічних випадків. Тож, остаточне встановлення рівня захворюваності на гнійні менінгіти є важливим завданням епідеміологічних досліджень у різних регіонах країни [4].

За даними наукових статей в Україні рівень захворюваності на менінгіти розцінюється як «стабільний» та коливається між 0,2 та 6,45 випадками на 100 тис. населення щорічно. Меншу кількість з них складають гнійні (бактеріальні) менінгіти [2].

Мета дослідження: виявлення предикторів несприятливого перебігу гнійних менінгітів через оцінку рівня захворюваності та дослідження клініко-епідеміологічних особливостей бактеріальних менінгітів у пацієнтів Запорізької області.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз літературних даних щодо фундаментальних змін у патогенезі, діагностиці та лікуванні гнійних менінгітів, виявлених за останні 10 років.
2. Проаналізувати клінічний перебіг гнійних менінгітів у пацієнтів за період 2015-2018 рр.
3. З'ясувати, які фактори збудника та людини впливають на перебіг гнійного менінгіту (тип збудника, вікові особливості, ранні симптоми, особливості лабораторних зсувів).
4. Запропонувати предиктори небезпечного перебігу гнійного менінгіту та рекомендації щодо дії лікарів різних рівнів надання допомоги при діагностиці гнійного менінгіту.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД «СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ»

Вперше випадок туберкульозного менінгіту був зафіксований у 1768 році шотландським вченим Робертом Уїттом. Надалі значну роль у вивченні менінгіту відіграли епідемічні спалахи на території Африки, які вперше були зафіксовані у 1840 і, в деяких регіонах, досі реєструються щорічно [1].

Згідно сучасних оглядів у більшості країн світу приблизно 90% випадків бактеріального менінгіту асоційовані з *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (Hib). Ці мікроорганізми є характерними збудниками для пацієнтів від 2 до 65 років. Однак вікові групи (новонароджені, хворі похилого віку, а також пацієнти з імуносупресивними станами), згідно з даними міжнародних протоколів, включають інший ряд основних бактеріальних збудників менінгітів (таких, як *Str. agalactiae*, *E. coli* та інші) [1, 5, 6].

Незважаючи на варіабельність діагностичних тестів, які налічують бактеріоскопічний, бактеріологічний та метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), багато аналізів ліквору на типові збудники залишаються негативними, а інфекційні агенти - невизначеними. Автори діючих рекомендацій стосовно лікування нейроінфекції у Великій Британії зазначили, що більшість пацієнтів з недетермінованими збудниками, але характерними для гнійних менінгітів змінами ліквору, складають дорослі різних вікових груп [6].

1.1. Сучасні погляди на патогенез та клініку гнійних менінгітів

Збудники менінгіту проникають до субарахноїдального простору безпосередньо із кровоносного русла (гематогенно), сегментарно-васкулярно або контактним шляхом (при деструкції апарату внутрішнього вуха та ін.). Первинна колонізація є тривалою та багатоетапною. Для *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* та ін. вона починається на слизових оболонках дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту [1].

У деяких групах пацієнтів імунна система не реагує на проникнення бактерій в достатньому обсязі, полегшуючи тим самим подальшу контамінацію макроорганізму. Зокрема, це хворі на вроджену аспленію, пацієнти, що отримують імуносупресивну терапію, страждають на алко- та наркозалежність. Подальші дослідження у цьому напрямку виявили інші суто генетичні фактори, що впливають на проникнення пневмококу: одонуклеотидний поліморфізм (single-nucleotide polymorphisms (SNPs)) у гені *NFKB1E* або недостатність у системі сигнальних рецептор-асоційованих кіназ *IL-1* тощо [5].

Сучасні дослідження різних локусів *N. meningitidis* (незалежно від серотипу) продемонстрували, що штами, відібрані у бактеріоносіїв, характеризуються високою генетичною різноманітністю. Було встановлено, що процеси горизонтального обміну генетичною інформацією та велика кількість рекомбінантних генів у лініях бактерій впливають на вірулентність та патогенність мікроорганізмів. Саме такі бактерії (відомі як високоінвазивні похідні - *hyperinvasive lineages*) асоціюються з підвищеним ризиком летальності при зараженні. У подібному розрізі доведена роль генетичних мутацій серед представників *S. pneumoniae* (де з підвищеною летальністю виявлені окремі серотипи 3, 6A, 6B, 9N та 19F), *Haemophilus influenzae*, *E. Coli* тощо [5].

У свою чергу після колонізації, інвазії та транслокації через поверхневі слизові оболонки бактерії проникають до судинного русла. Підтримуючи тривалий час достатньо високий рівень бактеріємії, патогени

врешті проникають до оболонок центральної нервової системи (ЦНС). Дослідження *S. pneumoniae*, стрептококів групи В та *E. coli* виявили, що проникнення відбувається через безпосередній контакт бактерії з ендотеліальними клітинами гемато-енцефалітного бар'єру [5].

Надалі життєдіяльність бактерій та запальна імунна реакція у відповідь призводять до накопичення на оболонках мозку серозно-гнійного чи гнійного ексудату, що, разом з відсутністю адекватної дренажної функції оболонок, призводить до підвищення внутрішнього-черепного тиску. Також при подразненні судинних сплетінь шлуночків мозку безпосередньо патогеном, антигенами, токсинами, імунними комплексами підвищується рівень продукції ліквору. Усе вищезазначене призводить до виникнення типової менінгеальної симптоматики [1].

Основними клінічними проявами гнійних менінгітів на сьогодні вважають: цефалгію, лихоманку, ригідність потиличних м'язів та порушення свідомості різного ступеню важкості. Слід зауважити, що з чи більше класичних симптомів зустрічається лише у 41-51% пацієнтів. Актуальні публікації також вказують, що класичні симптоми менінгіту в більшості не є характерними скаргами пацієнтів молодшого віку. У неонатальному періоді клініка бактеріальних менінгітів починається з неспецифічної симптоматики, а молодша вікова група (2-4 років) потрапляє до відділення зі скаргами на стійке підвищення температури тіла, нудоту, блювоту та інтенсивні головні болі. Судоми частіше зустрічаються у дітей з частотою між 10-56% у різних незалежних дослідженнях [7].

1.2. Сучасні аспекти діагностики бактеріальних менінгітів

Практичні рекомендації щодо діагностики та лікування гнійних менінгітів останніх років наголошують, що суто наявність клінічної симптоматики не є приводом для встановлення остаточного діагнозу. В останньому уніфікованому європейському протоколі відзначені виключно

низькі рівні чутливості менінгеальних симптомів: ригідність шийних м'язів 31%, симптоми Керніга 11% та Брудзинського 9% [6, 7].

Метод бактеріоскопії за Грамом є швидким, недорогим але не досить точним дослідженням, який має чутливість від 50% до 90% в залежності від виду мікроорганізму. З історичного огляду «золотим стандартом» виявлення патогену є бактеріологічний метод. Його діагностична потужність оцінюється в 70-85%, але його основна проблема полягає у зниженні на 20% і більше вже після введення першої дози антибіотика. Отже, люмбальна пункція має проводитись якомога швидше, задля підвищення шансів реєстрації збудника [5, 6, 7].

В Україні найбільшу розповсюдженість отримав метод виявлення збудника за допомогою ПЛР завдяки своїй точності, економічності та швидкості. В останні роки на території Великобританії у 57% випадків для підтвердження діагнозу використовували лише ПЛР. В цілому рівень чутливості у бактерій досягає 79-100% та 91-100% для менінгококу та пневмококу. Специфічність ПЛР дорівнює 95-100% незалежно від типу збудника.

Відзначено також, що завдяки специфічній методиці для виявлення мікроорганізму при ПЛР можна використовувати менші об'єми ліквору. Чутливість методу залишається незмінною і при меншій кількості збудника, тож її використання є більш доречним у випадках, коли на догоспітальному етапі була проведена превентивна антибіотикотерпія [5, 6, 7].

В уніфікованих клінічних протоколах багатьох країн Європи залишається відкритим питання щодо необхідності та своєчасності проведення КТ (комп'ютерної томографії) у пацієнтів з підозрою на нейроінфекцію. Цілеспрямоване дослідження на території Швеції дійшло висновку, що затримка лікування (проведення пункції та призначення

антибіотиків) у зв'язку з проведенням КТ-діагностики збільшує ризик смертності в середньому за годину на 8,8% у дорослих і на 13% у дітей. Паралельно вони вираховували, що проведення КТ у середньому сповільнює лікування на 1,6 години. Шведські медики вважають, що люмбальна пункція має більшу діагностичну і деяку «лікувальну» силу, тож її проведення має першочергове значення. Натомість практичні рекомендації Британської медичної школи наголошують на системі «червоних прапорів», де при наявності симптомів набряку головного мозку проведення пункції є вкрай небажаним. Огляд 19 наукових праць стосовно цього питання, що сумарно налічує 74 пацієнта з гнійними менінгітами, встановив пряму залежність між зсувом мозкових структур та проведенням люмбальної пункції [6, 8].

1.3. Лікувальні стратегії згідно з міжнародних стандартів доказової медицини

На даний момент налічується 11 лікувально-діагностичних схем, створених для оцінки загального стану пацієнта з підозрою на бактеріальний менінгіт, але жодна з них не отримала 100% за показниками чутливості та специфічності [7].

Перш за все на сучасному етапі був встановлений оптимальний час проведення первинної (часто догоспітальної) антибіотикотерапії, що за даними багатьох наукових робіт та протоколів не має перевищувати більш ніж 1 годину з моменту контакту з пацієнтом [7, 8].

У сучасному світі кожна країна має раз на 3-5 років проводити загальне дослідження з приводу чутливості та резистентності *in vitro* та *in vivo* збудників гнійних менінгітів. В нашій країні існують реальні проблеми з перегляду та оновлення бази уніфікованих протоколів лікування, а також реєстрації торгівельних та оригінальних препаратів [7, 9].

В основі усіх рекомендацій знаходиться проведення незалежних самостійних досліджень та поділ ліній антибіотикотерапії згідно збудників, їх чутливих та нечутливих до пеніциліну штамів та вікових груп.

Багато країн Європи повідомляють, що за останні роки з'являється все більше пеніцилін-резистентних штамів як менінгокока, так і пневмокока. У Іспанії чутливість до пеніциліну впала на 80%. Згідно з цим, для емпіричної терапії дітей старшого віку та дорослих рекомендовані цефтріаксон та цефотаксім (деякі експерти, за ризиком набуття резистентності локальних штамів *S. pneumoniae*, рекомендують ванкоміцин та рифампіцин) [7].

У пацієнтів з невизначеним збудником після люмбальної пункції рекомендовано продовження емпіричної терапії на термін не менше двох тижнів [7].

Існують декілька теорій щодо ролі додаткового введення глюкокортикостероїдів (ГКС), зокрема дексаметазону, в лікуванні гнійних менінгітів. В уніфікованому європейському протоколі відзначена суто допоміжна роль ГКС у зниженні ризику виникнення такого ускладнення, як нейросенсорна туговухість [7].

У більшості публікацій вказані однакові рекомендації стосовно часу та схеми введення ГКС – якомога раніше, разом (або іноді до) з першою дозою емпіричної антибіотикотерапії.

Окремо обговорюється питання щодо профілактичної антибіотикотерапії та ретельного дослідження контактних осіб та бактеріоносіїв. Було встановлено, що у тих, хто проживає в одному приміщенні з хворим, ризик зараження підвищується в 400-800 разів. Наразі рекомендованими ліками є цефтріаксон (один болюс), рифампіцин (застосовується орально впродовж 2-х днів) чи ципрофлоксацин (одна доза орально). Незалежно від обраного лікувального засобу його прийом слід

призначити не пізніше, ніж через 24 години після встановлення факту контакту з хворим [7, 9].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно були відібрані історії хвороби пацієнтів ($n=73$), які перебували на стаціонарному лікуванні в період з січня 2015 по вересень 2018 рр. У дослідження були послідовно включені всі хворі на бактеріальні менінгіти, включно з менінгококцемією.

Пацієнти були відібрані за описом клінічних симптомів та наявністю характерних змін у лікворі (цитоз ≥ 100 клітин, нейтрофіли $> 50\%$, білок $\geq 0,4$ г/л). Всім госпіталізованим проводилась специфічна діагностика ліквору/крові на виявлення збудника (ПЛР і/або бактеріологічна методика). У дослідження були включені всі пацієнти, що мали зміни в загальному аналізі ліквору, незважаючи на результати культуральних методів. Окремо була виділена група «невідомий збудник», у яку увійшли хворі з негативними результатами ПЛР/бактеріології.

Серед загального числа обстежених 38% склали пацієнти жіночої статі і 62% - чоловічої. Середній вік склав $21,2 \pm 23,1$ років ($\max = 79$; $\min = 0,2$). Всі пацієнти були обстежені згідно локальних протоколів лікувального закладу III рівня надання медичної допомоги. При необхідності їм було проведено МРТ-дослідження головного мозку.

У дослідженні проводився аналіз захворюваності на бактеріальні менінгіти через розподілення та порівняння хворих з окремих етіологічних чинників: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. faecalis* (двоє останніх через малу кількість об'єднувались у групу – інші збудники) і також група невідомих збудників. Окремо проводився розподіл на групи за віком пацієнтів (діти до 2-х років, діти 2-4 роки, діти 5-17 років, дорослі 18-49 років, 50-64 роки та група ≥ 65 років). Узагальнено оцінювались предиктори важкого перебігу бактеріальних менінгітів, клінічна

симптоматика, зсуви лабораторних показників, методики діагностики та лікування.

Задля виявлення негативних діагностичних критеріїв, що впливають на тривалість перебування хворого у відділені реанімації, всі пацієнти, в залежності від терміну перебування в ВРІТ, були розділені на дві окремі групи:

- група 1 (Г1) - $n=34$ (47%) пацієнти з терміном госпіталізації до ВРІТ < 5 діб;
- група 2 (Г2) - $n=39$ (53%) пацієнти з терміном ≥ 5 діб.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за стандартними методиками з використанням програми TIBCO Statistica™ version 13.5. Обчислювали, з використанням непараметричних методів, середні арифметичні величини (М), середні квадратичні відхилення (м), а також проводили порівняльний аналіз відносних величин у групах з використанням критерію Пірсона χ^2 макс (є статистична відмінність при $p<0,05$). Для оцінки параметричних даних використовувався t-критерій Стьюдента для вибірок з нормальним розподіленням (є статистична відмінність при $p<0,05$), при цьому для перевірки гіпотези про рівність двох дисперсій досліджуваних вибірок використовувався двовибірковий f-тест для дисперсій (де при $p>0,05$ - дисперсії рівні).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У ПАЦІЄНТІВ ЗА ПЕРІОД 2015-2018 рр.

3.1 Епідеміологічна характеристика збудників гнійних менінгітів

Було проведено аналіз розповсюдженості збудників інфекції у різних вікових групах (рис. 3.1 - 3.5).

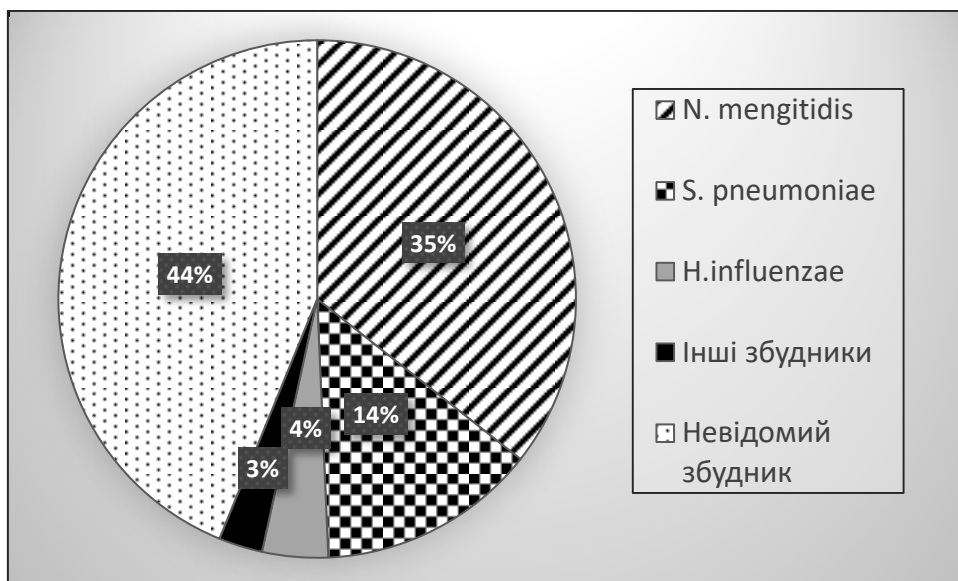


Рис. 3.1 Розподілення хворих досліджуваної групи за етіологічним фактором

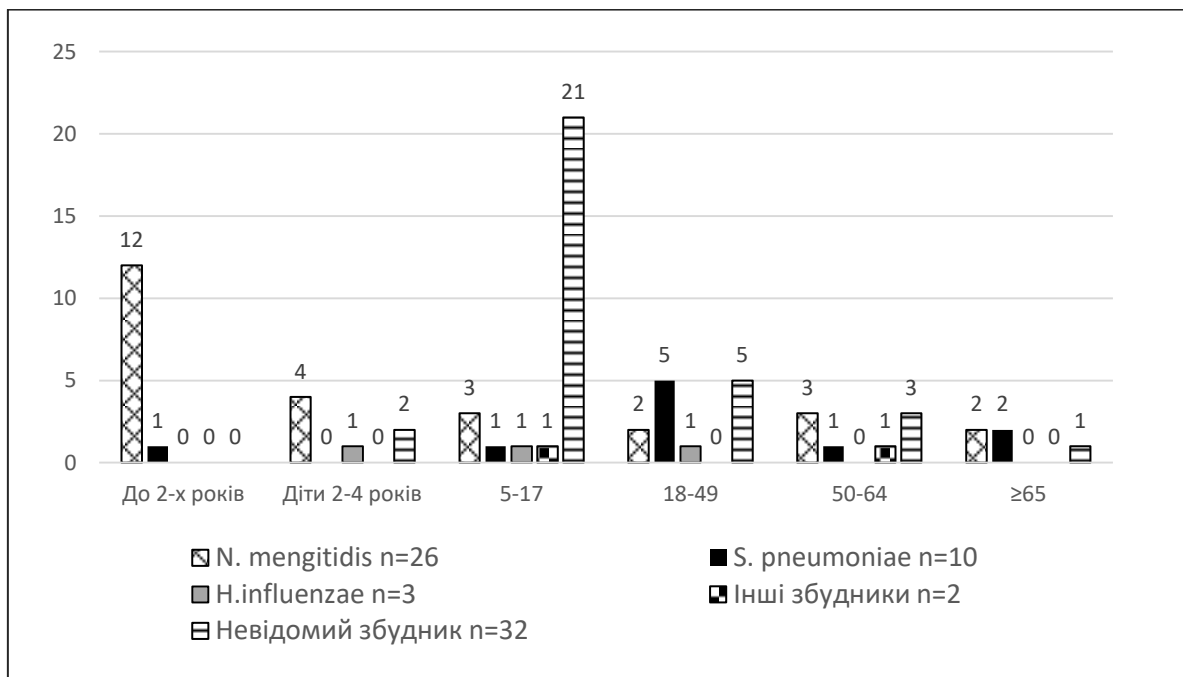


Рис. 3.2 Частота реєстрації певної етіології гнійних менінгітів в різних вікових групах

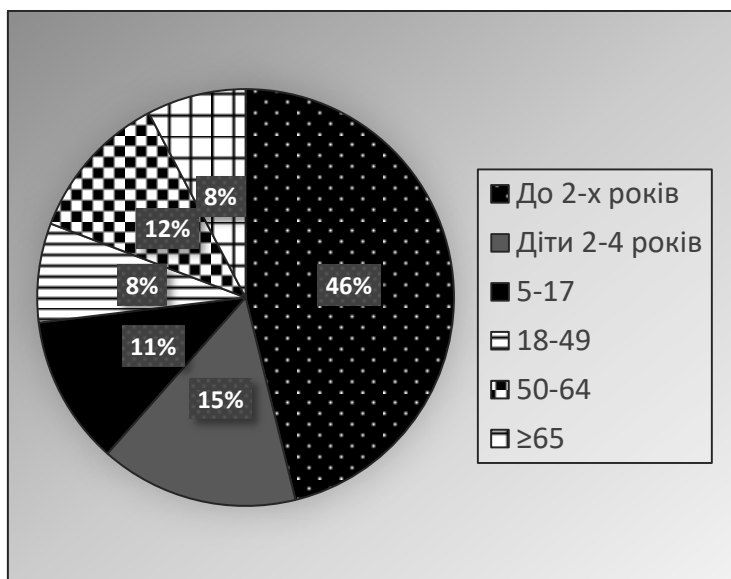


Рис. 3.3 Вікова структура хворих на менінгококовий менінгіт (n=26)

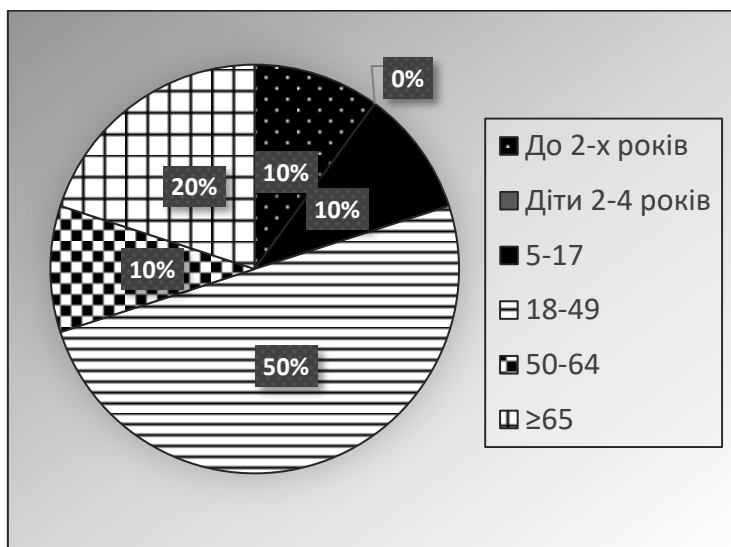


Рис. 3.4 Вікова структура хворих на пневмококовий менінгіт (n=10)

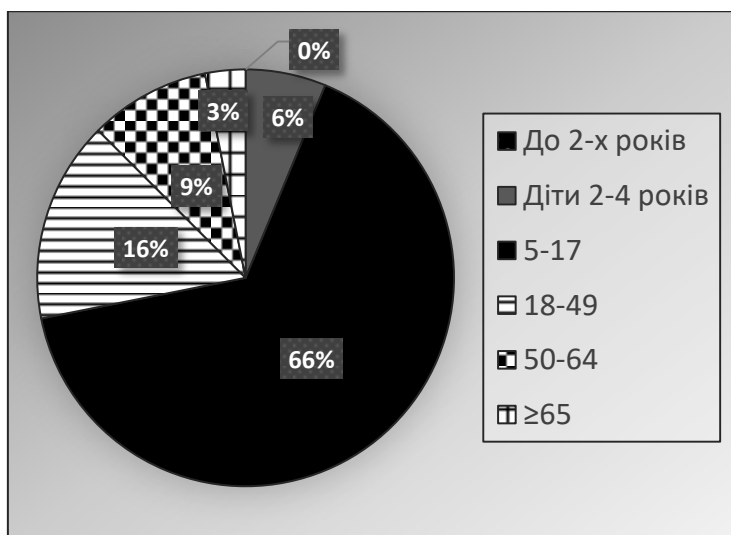


Рис. 3.5 Вікова структура пацієнтів з менінгітом невизначеної етіології (n=32)

Було встановлено, що наразі найбільша кількість випадків гнійних менінгітів реєструється серед пацієнтів з лабораторно невиявленим збудником (n=32, 44%). Друге місце у загальній структурі захворюваності посідає *N. meningitidis* (n=26, 35%), третє - *S. pneumoniae* (n=10, 14%) (рис. 1).

Була також доведена залежність між певним збудником нейроінфекції та віком пацієнтів (рис. 2). У цьому дослідженні: більшість пацієнтів, що не мали встановленого збудника, були 5-17 років (n=21, 65,5%), *N. meningitidis* частіше зустрічалась серед вікової групи дітей до 2-х років (n=12, 46,1%), а *S. pneumoniae* у свою чергу превалює серед осіб старшого віку 18-49 (n=5, 50%). Кількість інших виявлених збудників замала для достовірного статистичного оцінювання, тож їх залучення до дослідження має другорядне значення.

Українські епідеміологічні показники мають суттєву розбіжність з європейськими, де у більшості країн превалює збудник *S. pneumoniae*, а дитяча захворюваність значно знизилась за рахунок введення обов'язкової вакцинації проти трьох найпоширеніших бактеріальних агентів (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* та *H. influenzae*) [7, 10].

3.2 Характеристика преморбідного фону пацієнтів з гнійним менінгітом у 2015-2018 рр.

Вивчення супутніх факторів, що впливають на рівень захворюваності гнійними менінгітами, проводилось узагальнено (n=73) та окремо, через розподілення всіх пацієнтів на групи за етіологічними чинниками (табл. 3.1). Це було зроблено для більш докладного та специфічного аналізу преморбідних чинників. Усі патології були відібрані за даними анамнезу

життя/хвороби пацієнта та даними додаткових досліджень (консультацій спеціалістів, ЗАК, КТ тощо).

Найпоширеніші преморбідні стани наведені в табл. 3.1. Для бактеріальних менінгітів це ($\geq 15\%$): зафіксовані ГРВІ, гострий бронхіт/пневмонія (найбільш поширені в осінньо-зимовий період, що також є епід. сезоном збудників гнійного менінгіту), захворювання серцево-судинної системи (у першу чергу – ішемічна хвороба серця) та хронічні неврологічні порушення (у дитячому віці – гідроцефалія, а у похилому віці – дисциркуляторна енцефалопатія).

Табл. 3.1 Характеристика преморбідного фону пацієнтів з гнійним менінгітом в залежності від етіологічного фактору

Супутні захворювання, зафіксовані у медичній документації	N. meningitidis n=26 (35,6%) (1)	S. pneumoniae n=10 (13,7%) (2)	H. influenzae n=3 (4,1%) (3)	Невідомий збудник n=32 (43,8%) (4)	Всього n=73 (100%)
ГРВІ	2(7,7)*	1(10)	-	9(28,1)	12(16,4)
Хронічна HCV	-	1(10)	-	1(3,1)	2(2,7)
Хронічна EBV	-	-	-	1(3,1)	1(1,4)
Фарингіт	3(11,5)	-	-	4(12,5)	7(9,6)
Отит середнього вуха (катаральний/гнійний)	1(7,7)**	5(50)	-	1(3,1)	7(9,6)
Мастоїдит	-	3(30)	-	-	3(4,1)
Гострий бронхіт/пневмонія	5(19,2)	3(30)	-	6(18,7)	15(20,5)
ЧМТ в анамнезі	2(7,7)***	2(20)	1(33,3)	2(6,2)	8(10,9)
Нейрохірургічні втручання	1(3,8)****	1(10)	-	-	3(4,1)
Гнійний менінгіт в анамнезі	1(3,8)	2(20)	-	1(3,1)	5(6,8)
Діабет (тип 2)	-	1(10)	-	2(6,2)	3(4,1)
Урогенітальна інфекція	-	-	-	2(6,2)	2(2,7)
Алкоголізм	1(3,8)	1(10)	-	-	2(2,7)

Наркозалежність	1(3,8)	-	-	-	1(1,4)
Імунодефіцитний стан	2(7,7)	-	-	1(3,1)	3(4,1)
Анемія	2(7,7)	-	-	1(3,1)	3(4,1)
Алергічний анамнез	3(11,5)	-	-	1(3,1)	3(4,1)
Захворювання ССС	4(15,4)	3(30)	-	4(12,5)	12(16,4)
Захворювання нирок	-	-	-	1(3,1)	1(1,4)
Захворювання ШКТ	1(3,8)	-	-	1(3,1)	2(2,7)
Неврологічна патологія	5(19,2)	4(40)	1(33,3)	6(18,7)	17(23,3)

Примітка: * $p < 0,05$ між першою (1) та четвертою (4) і другою (2) та четвертою (4) групами

** $p < 0,05$ між першою (1) та другою (2) групами; $p < 0,05$ між другою (2) та четвертою (4) групами

*** $p > 0,05$ між першою (1) та другою (2) групами і першою (1) та третьою (3) групами

**** $p > 0,05$ між першою (1) та другою (2) групами

В рамках дослідження було виявлено, що ГРВІ становить найбільшу кількість у пацієнтів з групи невідомого збудника нейроінфекції ($n=9$, 28,1%). Для цього фактору значення $p < 0,05$ порівняно з всіма іншими групами.

При зіставленні частоти гострого отиту у групах *N. meningitidis* та *S. pneumoniae* ($n=1/26$, 7,7% проти $n=5/10$, 50%) було підраховано $p=0,004$ та при порівнянні між *S. pneumoniae* та *H. influenzae* ($n=5/10$, 50% проти $n=1/3$, 33,3%); $p=0,0002$. Тож стає зрозуміло, що половина випадків гнійних менінгітів, викликаних *S. pneumoniae*, є за походженням вторинними та асоційовані з супутньою інфекцією середнього вуха. Дане дослідження, через брак достатньої кількості пацієнтів, не може встановити чіткий взаємозв'язок між ЧМТ або нейрохірургічною операцією в анамнезі та розвитком *S. pneumoniae* гнійного менінгіту, на відміну від даних міжнародних досліджень [5, 7].

Для усіх інших показників: $p < 0,05$, та аналіз не показав статистичної різниці між групами порівняння.

3.3 Характеристика клініки бактеріальних менінгітів

До найчастіших скарг пацієнтів належать ($\geq 95\%$): фотофобія, ригідність потиличних м'язів, лихоманка та позитивний симптом Керніга. Далі за розповсюдженістю йдуть ($\geq 85\%$) головний біль та позитивний симптом Брудзинського. Слід зазначити, що за даними європейських досліджень більшість пацієнтів не відзначали більше 2-х симптомів класичної тріади, а наявність менінгіальних симптомів, як клінічний метод дослідження, мав низьку чутливість та специфічність [7, 10].

У більшості пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігались три класичних симптоми: лихоманка ($n=73$, 100%), фотофобія ($n=72/73$, 98,6%) та ригідність потиличних м'язів ($n=71/73$, 97,2%). До найменш розповсюджених симптомів віднесені діарея ($n=2/73$, 2,7%), судоми ($n=4/73$, 5,5%) та епізод втрати свідомості ($n=5/73$, 6,8%) (рис. 6).

Окремо була проведена оцінка клінічних особливостей у залежності від вікових груп. Головний біль – симптом в цілому притаманний пацієнтам старших вікових груп. Порівняння груп дітей до 2-х та 5-17 років ($n=5/13$, 38,5% та $n=27/27$, 100%; $p < 0,0001$), та окремо дітей до 2-х та дорослих 18-49 років ($n=5/13$, 38,5% та $n=13/13$, 100%; $p = 0,0007$) – продемонструвало статистичну різницю, що, перш за все, пов'язане з труднощами діагностики головного болю у дітей перших років життя. Лише група пацієнтів від 2 до 4 років мала в 100% ($n=7/7$) симптоматику у вигляді блювоти. В інших групах прослідковується градієнтне зменшення кількості випадків блювоти в анамнезі в залежності від віку хворого. Фотофобія та ригідність потиличних м'язів мають однаково високі показники для всіх вікових груп. Ураження ментальної функції, зокрема сопор, має чіткий взаємозв'язок з віком. Це доведено порівнянням групи

дітей до 2-х та 5-17 років ($n=6/13$, 46,1% та $n=3/27$, 11,1%; $p=0,01$). Але інше порівняння групи дітей до 2-х та дорослих 18-49 років ($n=6/13$, 46,1% та $n=3/13$, 23,1%; $p=0,2$) не визначило достовірної різниці.

У свою чергу, порівняння груп дорослих ≥ 65 та 18-49 років ($n=4/5$, 80% та $n=3/13$, 23,1%; $p=0,038$) підтвердило статистичну різницю. Отже за декількома порівняннями можна стверджувати, що наймолодша та найстарша вікові групи є найбільш чутливими у цьому клінічному аспекті. Інші варіанти порушень свідомості зафіксовані без статистичної різниці між різними віковими групами (табл. 3.2).

Порівняння в залежності від оцінки за шкалою ком Глазго (ШКГ) підтвердило статистичну різницю лише у групі дорослих 18-49 та 50-64 років ($n=13$, $13,3 \pm 0,58$ проти $n=8$, $10,75 \pm 0,88$; $p=0,02$). В інших групах аналіз не встановив суттєвої різниці показника. Дослідження плеоцитозу ліквору зазначено без статистичної різниці згідно аналізу у всіх вікових групах ($p > 0,05$). У всіх групах порівняння більшість пацієнтів мали предомінантну кількість нейтрофілів у першому аналізі ліквору, що саме і свідчило про бактеріальну етіологію менінгіту.

Оцінка аналізу ліквору на підвищення вмісту білку мала статистичну різницю лише між групами дітей 5-17 років та дорослих 50-64 ($n=27$, $0,27 \pm 0,06$ проти $n=8$, $1,43 \pm 0,48$; $p=0,0002$). Але аналіз інших вікові груп зафіксовано без вагомих відмінностей.

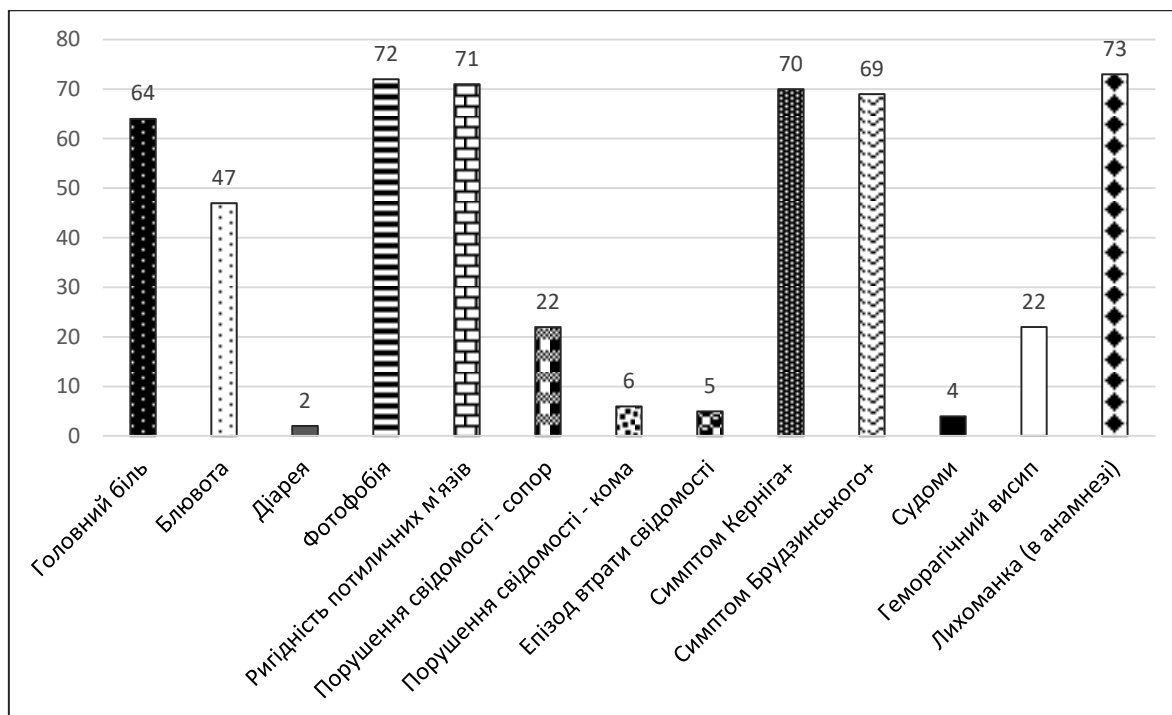


Рис. 3.6 Частота реєстрації певних симптомів при бактеріальних менінгітах

Табл. 3.2 Частота реєстрації певних симптомів менінгітів залежно від віку хворого

Клініка	Діти до 2-х років Кількість n=13(17,8%)	Діти 2-4 роки Кількість n=7(9,6%)	5-17 Кількість n=27(37%)	18-49 Кількість n=13(17,8%)	50-64 Кількість n=8(11%)	≥65 Кількість n=5(6,8%)
Головний біль	5(38,5)	6(85,7)	27(100)	13(100)	8(100)	5(100)
Блювота	7(53,8)	7(100)	19(70,4)	9(69,2)	4(50)	1(20)
Діарея	1(7,7)	-	1(3,7)	-	-	-
Фотофобія	13(100)	7(100)	26(96,3)	13(100)	8(100)	5(100)
Ригідність потиличних м'язів	12(92,3)	7(100)	26(96,3)	13(100)	8(100)	5(100)
Порушення свідомості - сопор	6(46,1)	2(28,6)	3(11,1)	3(23,1)	4(50)	4(80)
Порушення свідомості - кома	2(15,4)	-	1(3,7)	1(7,7)	2(25)	-

Порушення свідомості - збудження	1(7,7)	-	1(3,7)	-	1(12,5)	-
Епізод втрати свідомості	-	-	2(7,4)	1(7,7)	2(25)	-
Симптом Керніга+	11(84,6)	7(100)	26(96,3)	13(100)	8(100)	5(100)
Симптом Брудзинського+	11(84,6)	7(100)	25(92,6)	13(100)	8(100)	5(100)
Судоми	2(15,4)	-	2(7,4)	-	-	-
Геморагічний висип	12(92,3)	4(57,1)	2(7,4)	1(7,7)	2(25)	1(20)
Лихоманка (в анамнезі)	13(100)	7(100)	27(100)	13(100)	8(100)	5(100)
ШКГ* М±m (балл)	11±0,94	13,3±0,68	13,8±0,34	13,3±0,58	10,75±0,88	12±0,32
Плеоцитоз (1) М±m (10 ⁶)**	5262,6±2092,3	2868,4±1185,7	1453,5±515,9	4091,6±1307,2	6039±1486,1	2019±648,3
Білок (1) М±m (г/л)***	0,58±0,163	0,54±0,25	0,27±0,06	0,87±0,21	1,43±0,48	0,46±0,1
Нейтрофіли ліквор (1) – превалюючі клітини	10/13(76,9)	7/7(100)	26/27(96,3)	13/13(100)	8/8 (100)	5/5 (100)
Лімфоцити ліквор (1) – превалюючі клітини	3/13(23,1)	-	1/27(3,7)	-	-	-

Примітка: * ШКГ – шкала ком Глазго

** Плеоцитоз (1) – загальний вміст клітин у аналізі ліквору на першу добу госпіталізації (норма до 10 клітин)

*** Білок ліквору (1) – данні першого загального аналізу ліквору у першу добу госпіталізації. Норма аналізу від 0,1-0,4 (г/л)

РОЗДІЛ 4

СУЧАСНІ ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У ЛЮДИНИ

У підсумковій табл. 4.1 представлений опис усіх статистично достовірних факторів серед епідеміології, клініки та діагностики, що впливають на важкість перебігу гнійних менінгітів та тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі. Порівняння проводиться в групах, залежно від часу лікування пацієнтів у ВРІТ (більше або менше 5 діб).

Табл. 4.1 Статистично достовірні фактори, що впливають на перебіг гнійних менінгітів

Критерії	ВРІТ<5 діб - Г1 n=34 (47%)	ВРІТ≥5 діб – Г2 n=39 (53%)	p статичний критерій<0,05
Вік (сер. зн)	12,67±2,11	28,6±4,41	p=0,003
Збудник N. meningitidis	7/34(20,59%), з них померлих 6	19/39(48,72%)	p=0,012
Невідомий збудник	20/34(58,82%)	12/39(30,77%)	p=0,016
Діагноз N. Meningitides менінгіт+менінгококцемія	4/34(11,76%)	15/39(38,46%)	p=0,0009
ЧМТ в анамнезі	1/34(2,94%)	7/39(17,95%)	p=0,040
Хр. захворювання ССС	2/34(5,88%)	10/39(25,64%)	p=0,023
Хр. неврологічні захворювання	4/34(11,77%)	13/39(33,33%)	p=0,029
Порушення свідомості - сопор	6/34(17,65%)	16/39(41,03%)	p=0,029
ШКГ 14-15 балів (норма)	23/34(67,65%)	15/39(38,46%)	p=0,01
Ліквор (1) – плеоцитоз - середнє знач.	981,44*10 ⁶ ±270,17	5281,2*10 ⁶ ±873,03	p=0,0001
Нейтрофіли ліквор (1) – превалюючи клітини	30/39(88,23%)	39/39(100%)	p=0,027
Нейтрофіли ліквор (2) – превалюючи клітини	5/28(17,86%)	22/38(57,89%)	p=0,001
Лімфоцити ліквор (1) – превалюючи клітини	4/39(11,76%)	0	p=0,029
Білок ліквору (1) сер. знач.	0,308±0,04	0,85±0,14	p=0,001
Білок ліквору (1) ≥0,4 г/л	9/34(26,47%)	12/39(63,16%)	p=0,0018
Білок ліквору (2) сер. знач.	0,17±0,02	0,264±0,04	p=0,007
Білок ліквору (2) ≥0,4 г/л	1/28(3,57%)	22/38(57,89%)	p=0,0001

Ускладнення (загалом)	17/34(50%)	36/39(92,31%)	p=0,0001
Токсична енцефалопатія	7/34(20,59%)	25/39(64,1%)	p=0,0002
Синдром Уотерхейса-Фрідрехсена	6/34(17,65%)	0	p=0,006
Летальні випадки	6/34(17,65%)	1/39(15,68%)	p=0,03

*ШКГ – шкала ком Глазго

** Нейтрофіли ліквору (1) і (2) – перший та другий загальні аналізи ліквору (проводились у 1 та 3 день госпіталізації), результати повідомляють про кількість пацієнтів, у лікворі яких нейтрофіли були визначені як превалюючі клітини запалення ($\geq 50\%$)

*** Білок ліквору (1) і (2) – данні першого та другого загального аналізу ліквору щодо вмісту білка. Норма для обох аналізів була від 0,1-0,4 г/л

У дослідженні було виявлено, що вік суттєво впливає на тривалість госпіталізації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, через наявність супутніх станів. Зокрема, пацієнти старшого віку Г2 мали більшу кількість супутніх захворювань, що значно впливало на перебіг захворювання.

Епідеміологічна складова дослідження включала відмінність між групами за кількістю пацієнтів з *N. meningitidis*, що була вища у Г2 $n=19/39$ (48,72%), так само у Г2 було більше випадків з комбінацією менінгіту *N. meningitidis* та менінгококцемії $n=15/39$ (38,46%). Натомість, серед пацієнтів Г1 частіше зустрічався типовий за клінікою гнійний менінгіт, де збудник не був встановлений за діагностичними методиками $n=20/34$ (58,82%). Отже, менінгококова інфекція перебігала важче і частіше потребувала тривалого лікування у ВРІТ.

Серед преморбідних факторів було виділено ЧМТ, кількість випадків якої значно вище у Г2 ($n=7/39$ (17,95%)), супутні хронічні захворювання серцево-судинної системи (Г2: $n=10/39$ (25,64%)) та неврологічні порушення (Г2: $n=13/39$ (33,33%)), які опосередковано достовірно впливали на тривалість перебування у ВРІТ.

Вагомим клінічним предиктором несприятливого перебігу стало порушення свідомості у вигляді сопору (ШКГ 13-10 балів) при надходженні (частіше притаманне пацієнтам Г2: $n=16/39$ (41,03%)).

Для більш детальної оцінки порушень ментальної функції були оцінені усі показники ШКГ, серед яких лише нормальний рівень у 14-15 балів, під час надходження до стаціонару, мав статистичну різницю на користь Г1 $n=23/34$ (67,65%), проти Г2 $n=15/39$ (38,46%). Інші рівні ШКГ та зафіксовані розлади свідомості не мали статистичної достовірності у цьому дослідженні.

Показники середнього значення плеоцитозу (аналізу ліквору на першу добу госпіталізації) виявили суттєву різницю між двома групами - Г1: $981,44 \cdot 10^6 \pm 270,17$ та Г2: $5281,2 \cdot 10^6 \pm 873,03$. Слід зазначити, що на момент проведення другої люмбальної пункції (на третю добу госпіталізації) у показнику плеоцитозу досліджуваних груп не виявлена статистична різниця. Отже, санація ліквору Г2 проходить досить швидко і зменшує різницю з Г1 вже на 3 добу після призначення антибіотикотерапії.

Предомінантне перевищення кількості нейтрофілів як у першому: Г1 $n=30/39$ (88,23%) та Г2 $n=39/39$ (100%), так і у другому: Г1 $n=5/28$ (17,86%) та Г2 $n=22/38$ (57,89%) аналізах ліквору зберігає значну різницю. Збереження тривалого нейтрофільного плеоцитозу у лікворі Г2 вказує на бактеріальну етіологію збудника. Також у рамках дослідження проводився аналіз зразків ліквору з предомінантними лімфоцитами $\geq 50\%$ (у першому аналізі при госпіталізації). Усі зразки такого ліквору належали виключно до Г1 $n=4/39$ (11,76%).

Окремо аналізувалася кількість білку у лікворі першої та другої пункції. Вищий за норму вміст превалював у Г2 як у першому: Г2 $n=12/39$ (63,16%); Г1 $n=9/34$ (26,47%), так і у другому: Г2 $n=22/38$ (57,89%); Г1 $n=1/28$ (3,57%) аналізах спинномозкової рідини. На відміну від даних

аналізу плеоцитозу, рівень білку зберігає різницю більший час, що свідчить все ж таки про збільшення часу, що потрібен для повної санації ліквору у Г2. Натомість, показники Г1 є більш лабільними та швидко реагуючими на проведення емпіричної антибіотикотерапії.

У рамках дослідження були оцінені загальні рівні розвитку специфічних для гнійних менінгітів ускладнень: загальна кількість вища у Г2 $n=36/39$ (92,31%) проти Г1 $n=17/34$ (50%). Окремо виявлена схильність пацієнтів Г2 $n=25/39$ (64,1%) до розвитку токсичної енцефалопатії, на відміну від показників Г1 $n=7/34$ (20,59%).

Таке життєвонебезпечне ускладнення, як синдром Уотерхауса-Фрідрехсена, властиве лише пацієнтам досліджуваної Г1 $n=6/34$ (17,65%). Це мало безпосередній вплив на блискавичність перебігу та розвиток летальних випадків в першу добу лікування.

За даними дослідження більшість летальних випадків зустрічались у Г1 ($n=6/34$, 17,65%, проти $n=1/39$, 15,68%; $p=0,03$). Отже, можна стверджувати, що, хоча більшість вищеописаних чинників призводить до більш тривалого лікування пацієнта у ВРІТ, найбільша кількість саме летальних випадків трапляються у короткий термін до 5-ти діб з моменту госпіталізації, через розвиток синдрому Уотерхауса-Фрідрехсена та поліорганної недостатності.

Серед показників інших описаних ускладнень між піддослідними групами не було виявлено статистичної різниці.

Висновки

1. Найбільша кількість випадків гнійних менінгітів належить до групи з невизначеним етіологічним чинником. Друге місце за розповсюдженістю в регіоні належить *N. meningitidis*: цей бактеріальний чинник також відповідальний за більшу частину летальних випадків нейроінфекцій за останні 10 років.

2. *N. meningitidis* найчастіше реєструється серед дітей до 2-х років, на відміну від *S. pneumoniae*, що переважає у пацієнтів старше 18 років.

3. Найбільш вразливими групами населення є діти, зокрема, вікові групи: до 2-х років та від 5 до 17 років.

4. Серед найпоширеніших фонових захворювань, що передують виникненню бактеріальних менінгітів та впливають на їх перебіг, є зафіксоване в анамнезі ГРВІ (асоційований з гнійними менінгітами неуточненої етіології) та розвиток отиту (є вогнищем інфекції найчастіше асоційованим з *S. pneumoniae*). Також гнійні менінгіти (однаково часто без залежності від етіології збудника) виникають на фоні хронічних захворювань серцево-судинної та нервової систем.

5. До основних клінічних симптомів, виявлених у сучасних нейроінфекцій, віднесені: ригідність потиличних м'язів, лихоманка та фотофобія. У більшості пацієнтів також позитивними були симптоми подразнення мозкових оболонок: Керніга та Брудзинського.

6. Розвиток такого порушення свідомості, як сопор, має чіткий взаємозв'язок з віком. Цей симптом частіше проявляється у дітей віком до 2-х років та у пацієнтів похилого віку (≥ 65 років).

7. На тривалість госпіталізації пацієнтів у ВРІТ впливають наступні фактори:

- вік хворого (похилий вік або ранній дитячий вік — є несприятливим фактором, що передуює довготривалій госпіталізації);

- *N. meningitidis* асоціюється не лише з високою летальністю у дітей в першу добу госпіталізації, але й з несприятливим перебігом та подовженою госпіталізацією у дорослих;
- предиктором несприятливого перебігу є порушення свідомості у вигляді сопору;
- загальний аналіз ліквору відіграє вирішальну роль, тому що рівень плеоцитозу, білку та нейтрофілів значно впливає не лише на тривалість та ефективність антибіотикотерапії, але й вказує на вірогідний розвиток ускладнень.

Практичні рекомендації

1. Діагностика:

- хворі з наявністю хронічних неврологічних порушень (гідроцефальний синдром у дітей до 2-х років та дисциркуляторна енцефалопатія у осіб старше 65 років) в осінньо-зимовий період складають групу ризику щодо розвитку важкого перебігу гнійних менінгітів (за умов виявлення у них характерних симптомів);

- діти віком до 10 років складають групу ризику щодо розвитку летальних ускладнень, при бактеріальних менінгітах. Тому будь-яка підозра на розвиток нейроінфекції має бути ретельно досліджена та проаналізована лікарем-педіатром/сімейним лікарем з обов'язковою консультацією інфекціоніста;

- для пацієнтів літнього віку більш характерними для менінгіту є ментальні розлади (сопор, кома), що виникають до або сумісно з типовою менінгеальною клінікою;

- призначення МРТ/КТ-діагностики, що передусе проведенню люмбальної пункції у пацієнтів з підозрою на гнійні менінгіти, є вкрай недоцільною за відсутності симптомів «червоних прапорів» (вогнищева неврологічна симптоматика або набряк диску зорового нерва, тривалі/резистентні до терапії судомні напади). В усіх вищезазначених випадках рекомендовано стабілізувати стан хворого перед втручанням;

- якщо лікар не певен щодо діагнозу нейроінфекції, пацієнту слід рекомендувати госпіталізацію, заради детального спостереження його загального стану на період не менше однієї доби;

2. Лабораторні дослідження:

- найбільш доцільним є проведення загального аналізу ліквору сумісно з виявленням збудника двома методами: бактеріологічним та ПЛР;

3. Лікування на догоспітальному етапі:

- пацієнти з підозрою на менінгіт (особливо з такими супутніми патологіями, як довготривале ГРВІ, отити різної етіології, хронічні неврологічні порушення в анамнезі, а також хворі з ЧМТ та бактеріальним менінгітом в анамнезі) мають отримати першу дозу антибіотику якомога швидше (у першу годину після первинного обстеження);

- враховуючи специфіку епідеміології регіону, першим слід вводити антибіотики широкого спектру дії (цефтриаксон) у дозі 1г (для дорослого);

- після введення медикаментів хворого слід транспортувати до спеціалізованого стаціонару;

- при погіршенні загального стану (та за відсутності можливості швидкого транспортування) слід ввести пацієнту антибіотик повторно у $\frac{1}{2}$ дози;

4. Стосовно профілактики у контактних осіб:

- контактні особи мають отримувати профілактику антибіотиками;
- рекомендовано проводити профілактику такими ліками як цефтріаксон (одноразово, ін'єкційно) або ципрофлоксацин (одноразово, перорально).

Список використаної літератури

1. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических и 74 факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В. Н. Тимченко. // СПб.: СпецЛит – 2012. – С. 416 - 442.
2. Клініко-епідеміологічні аспекти менінгітів у Львівській області / О. М. Зінчук, А. Я. Орфін, Н. М. Прикуда (та співавтори) // Буковинський медичний вісник. – 2016. – №3 (79). – С. 67 - 69.
3. Meningococcal meningitis with meningococemia: a rare sporadic case in an elderly patient with No History of contact with infected individuals / H. Gomi, N. Unuma, K. Nakao [et. al.] // Japanese journal of infectious diseases. – 2015. – vol. 68. – P. 67 - 69.
4. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Інфекційна захворюваність населення по Україні згідно звіту по Ф.№1 за вересень і 9 місяців 2018-2017 рр. [Електронний ресурс]: офіційний сайт Центр громадського здоров'я МОЗ України – 2018. // <https://phc.org.ua/.../infectious-morbidity-of-the-population-of-ukraine>
5. Community-acquired bacterial meningitis / D. van de Beek, M. Brouwer, R. Hasbun [et. al.] // NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS. – 2016. – vol. 2. – P. 1 -20. <https://www.nature.com/nrdp/>
6. Management of acute meningitis / M. J. Griffiths, F. McGill, T. Solomon // CME Infectious diseases clinical medicine. – 2018. – vol. 18. No 2: 164-9.
7. Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek [et. al.] // Clinical microbiology and infection. – 2016. – vol. 22. – P. 37 – 62.
8. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture / M. Glimåker, B. Johansson, Ö. Grindborg [et. al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2015. - 60(8):1162-9. – P. 1 - 7.

9. Порівняльна оцінка клінічних протоколів лікування кашлюку і менінгококової інфекції у дітей в Україні та інших країнах у контексті формулярного підходу / Г. Б. Матейко, І. П. Білик, І. О. Федяк // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. - №1 (39). – С. 73 – 78.

10. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study / M. W Bijlsma, M. C Brouwer, E Soemirien Kasanmoentalib [et. al.] // Lancet Infect Dis. – 2015. - Published Online [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00430-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2).

Анотація

Актуальність: рівень захворюваності в Україні на бактеріальні менінгіти залишається стабільно високим, незважаючи на введення нових алгоритмів діагностики та лікування небезпечної нейроінфекції.

Мета: виявлення предикторів несприятливого перебігу бактеріальних менінгітів через оцінку рівня захворюваності та клініко-епідеміологічних особливостей.

Завдання: провести літературний аналіз актуальних питань стосовно патогенезу, клініки, діагностики та лікування гнійних менінгітів. Проаналізувати клінічний перебіг цієї нейроінфекції у пацієнтів Запорізької області у 2015-2018 рр. Виявити фактори несприятливого перебігу та запропонувати рекомендації щодо діагностики та ведення хворих з бактеріальними менінгітами.

Використана методика дослідження: ретроспективно були проаналізовані 73 історії хвороби пацієнтів з бактеріальними менінгітами, що перебували на лікуванні в ЗОІКЛ в період з січня 2015 по вересень 2018 рр. Усі данні були проаналізовані за стандартними статистичними методиками в програмі Statistica 13.5.

Загальна характеристика роботи: у дослідженні було виявлено, що найбільша кількість гнійних менінгітів належить до групи з невизначеним етіологічним чинником, на другому місці - *N. meningitidis*, що найчастіше реєструється серед дітей до 2-х років та на третьому - *S. pneumoniae*, що переважає у пацієнтів старше 18 років. Найпоширеніші фонові захворювання - ГРВІ, отит, патології серцево-судинної та нервової систем. Натомість, на тривалість госпіталізації у ВРІТ впливають наступні фактори: вік хворого, порушення свідомості (сопор), *N. meningitidis* гнійний менінгіт та показники плеоцитозу, білку і нейтрофілів загального аналізу ліквору.

