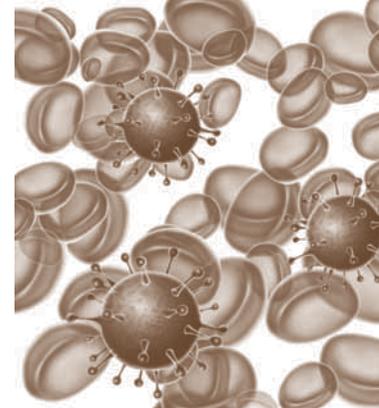


Осложнения бактериальных менингитов



Мартынов В.А.,
Жданович Л.Г.,
Карасева Е.А.,
Агеева К.А.,
Хасанова Л.А.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Бактериальные менингиты – заболевания с высокой летальностью и рисками развития неврологических и системных осложнений, особенно при позднем начале антибиотикотерапии. В статье описана этиология, основные звенья патогенеза, клинические проявления наиболее частых осложнений бактериальных менингитов.

Ключевые слова:

бактериальные менингиты, патогенез, церебральные осложнения

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 54–59.

Статья поступила в редакцию: 30.10.2017. Принята в печать: 08.12.2017.

Complications of bacterial meningitis

*Martynov V.A., Zhdanovich L.G.,
Karaseva E.A., Ageeva K.A.,
Khasanova L.A.*

Ryazan State Medical University named after academician
I.P. Pavlov

Bacterial meningitis has a high mortality and risks of developing neurological and systemic complications, especially with the late onset of antibiotic therapy. The article describes the etiology, the main links of pathogenesis, the clinic of the most frequent complications of bacterial meningitis.

Keywords:

bacterial meningitis, pathogenesis, cerebral complications

Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 54–9.

Received: 30.10.2017. Accepted: 08.12.2017.

Бактериальные менингиты (БМ) – группа заболеваний, характеризующаяся проникновением возбудителя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с развитием воспаления в менингеальной оболочке и возможным вовлечением в воспалительный процесс паренхимы и желудочков мозга. Они встречаются повсеместно, имеют высокие риски развития осложнений и летальных исходов.

БМ остаются одними из самых значимых заболеваний среди нейроинфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения, БМ каждый год регистрируются более чем у 1 млн человек и характеризуются высокой смертностью.

По данным ряда авторов, ежегодно от БМ умирают около 170 тыс. пациентов. Летальность без лечения достигает почти 100% [1, 2].

Наибольшую угрозу жизни пациента с БМ представляют осложнения, развивающиеся в остром периоде болезни: инфекционно-токсический шок, отек-набухание головного мозга, вентикулиты, гидроцефалия, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, синус-тромбоз, ДВС- и РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром). Чаще всего они развиваются у людей с наличием определенных факторов риска и явля-

ются закономерным итогом развития основного заболевания [4, 5]. Антибактериальная терапия служит ключевым фактором, определяющим исход данного заболевания. Сложности при ее проведении могут быть связаны не только с наличием ГЭБ, отсутствием лимфооттока от головного мозга и мозговых оболочек, строго ограниченным костной тканью объемом, где развивается патологический процесс, но и с устойчивостью возбудителей к антимикробным препаратам.

Этиология и эпидемиология

Основным возбудителем БМ в развитых странах, где используется вакцинация против *Haemophilus influenzae*, остается *Neisseria meningitidis*. Причем основная доля заболевших – дети от 4 мес до 2 лет. На них приходится около 50% больных менингококковым менингитом.

Среди взрослых чаще наблюдается пневмококковый менингит. На него приходится около 47% случаев БМ. Стафилококковая этиология БМ чаще присуща людям с наличием ряда факторов, таких как перенесенные нейрооперации, нахождение на программном гемодиализе, наличие онкозаболеваний и сахарного диабета, а также стафилококковых инфекций в анамнезе. *H. influenzae* в настоящее время вызывает около 7% БМ, чаще выявляется при менингите у недоношенных детей, иногда у взрослых с сопутствующей тяжелой патологией (сахарный диабет, хроническая печеночная и почечная недостаточность, онкологические заболевания). На листериозный менингит также приходится около 7% всех БМ, характерной его чертой является высокая летальность, достигающая почти до 30%. Так же как и гемофильный менингит, он чаще всего возникает у новорожденных и взрослых после 60 лет с тяжелым коморбидным фоном [5].

По данным ряда авторов, в России к основным возбудителям БМ относятся *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, причем на менингококк приходится около 50% БМ, на пневмококк – 20%, гемофильную палочку – 10%, на другие микроорганизмы – оставшиеся 20%. Включение в последние годы в календарь прививок вакцины против пневмококка позволило снизить заболеваемость пневмококковым менингитом.

Патогенез

Патогенез БМ во многом универсален. Микроорганизмы (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и др.) на слизистой оболочке ротоглотки вырабатывают протеазы, разрушающие секреторные IgA, в результате бактерии прикрепляются к эпителию слизистой оболочки, а впоследствии проникают в кровоток. Наличие бактериемии характерно для большинства первичных БМ. С помощью различных патогенов бактерии проникают через ГЭБ. У менингококков этому способствуют PilC1, у пневмококков – фосфорилхолин и фактор активации тромбоцитов. *E. coli* и стрептококки группы В, вызывающие гнойные менингиты у новорожденных, также имеют факторы патогенности, способствующие проникновению через ГЭБ. Воспалительная активация эндотелиальных клеток служит предпосылкой для бактериального внедрения. После проникновения через

ГЭБ непосредственно в менингеальной оболочке происходит размножение микроорганизмов и развитие воспалительной реакции. При этом в эндотелии сосудов активируется межклеточная молекула адгезии ICAM-1, которая способствует адгезии нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов к стенке и мигрированию их в очаг воспаления. В ликворе увеличивается количество гранулоцитов, что является одним из диагностических признаков бактериального менингита. Ранняя воспалительная реакция и бактериальная инвазия идут параллельно, а продукты активированных лейкоцитов (металлопротеиназы и оксид азота) еще больше усиливают проницаемость ГЭБ, не только для бактерий, но и для белка, ионов натрия и воды. Следует помнить, что воспаление менингеальной оболочки вызывают не только сами бактерии, но и продукты их распада: липополисахариды, липопротеины, липотейхоевая кислота, пептидогликан, которые активизируют MyD88 – опосредованный путь воспаления, результатом которого является выход провоспалительных факторов, таких как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2 и др., и развитие местного воспалительного процесса. Причем уровень их концентрации коррелирует с исходами и последствиями БМ. Так, большая концентрация ФНО в спинномозговой жидкости коррелирует с тяжестью БМ. В проведенном исследовании Wagг и соавт. больные с БМ, имеющие концентрацию ФНО в ликворе более 140 пг/мл, умирали. У детей с БМ при концентрации ИЛ-1 в спинномозговой жидкости больше 500 пг/мл, был выше риск развития неврологических осложнений впоследствии [6].

Таким образом, при БМ параллельно с воспалительным процессом в менингеальной оболочке идет многофакторное поражение клеток головного мозга, что проявляется клинической картиной поражения головного мозга. При этом больше всего неблагоприятному воздействию подвергается гиппокамп. Было показано, что при БМ значительно чаще поражаются гиппокампальные стволовые клетки и клетки-предшественники, что объясняет стойкость нейрофункционального дефицита после перенесенного БМ. К этому приводит близкое соседство их с желудочками мозга и спинномозговой жидкостью, в которой отмечается большая концентрация токсинов возбудителя и провоспалительных факторов. Также высокий уровень ИЛ-2 действует и на гипоталамус, вызывая лихорадку и нарушения циклов сна и бодрствования.

Наличие церебральных и системных осложнений при БМ обуславливает более высокую летальность. Помимо отека-набухания мозга, к церебральным осложнениям при БМ относят венкулиты, гидроцефалию, ишемический и геморрагический инсульты, синус-тромбоз. Системными осложнениями считают инфекционно-токсический шок, ДВС-, РДС- и SIADH-синдромы. К развитию церебральных осложнений приводят многочисленные факторы риска: детский и пожилой возраст, вид возбудителя, вызвавшего менингит, время до начала специфической терапии, а также наличие хронических заболеваний печени; злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, врожденные и приобретенные иммунодефициты увеличивают риск развития церебральных и системных осложнений. У детей к рискам развития неврологических осложнений приводит также длительное

(более 24 ч) наличие очаговой симптоматики, атаксии или нарушение сознания, вплоть до комы, а также гипонатриемия <130 ммоль/л [7].

Отек-набухание головного мозга – одно из самых грозных церебральных осложнений БМ. Его возникновение связывают с повышением проницаемости ГЭБ на фоне воспаления. К повышению проницаемости ГЭБ приводит и усиленное выделение оксида азота (NO) активированными лейкоцитами, а также моноцитами, нейрочитами, тромбоцитами. В ряде исследований было показано, что уровень NO в спинномозговой жидкости значительно повышался у людей с менингитами бактериальной этиологии [8].

Повышение проницаемости ГЭБ способствует развитию вазогенного отека-набухания мозга. Также возможно возникновение интерстициального отека – набухания головного мозга как следствие нарушения резорбции ликвора из-за наложения фибрина на арахноидальных грануляциях. Избыточный объем жидкости в ограниченном пространстве, согласно доктрине Монро–Келли, приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД) и соответствующей симптоматике.

Отек-набухание головного мозга на ранних этапах имеет неспецифические клинические симптомы: выраженную головную боль, фотофобию, гиперестезию, что связано с воздействием на болевые рецепторы мозговой оболочки и внутримозговых сосудов. При прогрессировании отека-набухания клинически возникают различные нарушения сознания, вплоть до развития комы (<8 баллов по шкале комы Глазго).

При оказании медицинской помощи больным с отеком-набуханием головного мозга к мероприятиям первой линии относят: нормализацию венозного оттока из полости черепа, что достигается положением больного с приподнятой головой (30°); эффективную оксигенацию; поддержание нормокапнии; седацию и аналгезию; поддержание нормоволемии; поддержание температуры тела не выше 37 °С. Если эти мероприятия неэффективны и сохраняется ВЧД более 20 мм вод.ст., необходимо провести гипервентиляцию в течение 20–30 мин до достижения PaCO₂ 30–35 мм рт.ст.; следующим этапом при сохраняющемся высоком ВЧД считается введение гиперосмолярных растворов (маннитол, гипертонический раствор NaCl). При неэффективности мероприятий первой линии следует переходить к этапам второй линии: барбитуровой коме, гипервентиляции до PaCO₂ менее 30 мм рт.ст., трепанации черепа, управляемой гипотермии [9].

При БМ к мероприятиям первой линии относят антибактериальную терапию, назначать ее следует в ранние сроки эмпирически с учетом данных о чувствительности к антибиотикам тех или иных микроорганизмов.

В России β-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат/сульбактам, цефиксим, цефтриаксон/цефотаксим), макролиды, линкозамиды, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении *S. pneumoniae* [10]. 95–98% штаммов гемофильной палочки чувствительны к амоксициллину и 100% – к амоксициллину+клавуланату и цефалоспорином III–IV поколений. Из числа макролидов в отношении

H. influenzae in vitro активен лишь азитромицин, активность кларитромицина повышает его активный метаболит (14-гидроксикларитромицин), однако их клинический эффект многими оспаривается. Возбудитель чувствителен к аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклином и рифампицину. Устойчивость к ко-тримоксазолу достигает 30% и более, что лишает его роли и в отношении этого возбудителя. С учетом спектра чувствительности препаратами выбора являются амоксициллин+клавуланат (90 мг/кг в сутки внутривенно) или цефтриаксон (80 мг/кг в сутки внутривенно) [11].

Следует помнить, что тяжесть и исход БМ, а также развитие неврологических осложнений во многом коррелируют со временем введения первой дозы антибиотика. Чем раньше введен антибиотик, тем с меньшими осложнениями и легче протекает БМ. Длительность антибактериальной терапии во многом зависит от этиологии БМ (см. таблицу) [12].

Длительность антибиотикотерапии при бактериальных менингитах в зависимости от возбудителя

Возбудитель	Длительность антибиотикотерапии, сут
<i>H. influenzae</i>	7
<i>N. meningitidis</i>	7
<i>S. pneumoniae</i>	10–14
<i>L. monocytogens</i>	14–21
Group B streptococci	14–21

Применение глюкокортикоидов при БМ у взрослых продолжает дискутироваться. Их применение оправдано в случае развития отека-набухания головного мозга, а также при высокой концентрации микроорганизмов в ликворе. В таких случаях введение дексаметазона в дозировке 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней оправданно снижает риск развития неврологических осложнений. Первая доза глюкокортикоидов должна быть введена за 10–20 мин до введения антибиотиков или одновременно с ними.

В комплекс лечебных мероприятий также входит фармакологическая защита мозга. Используются антиоксиданты – препараты, восстанавливающие метаболизм мозговой ткани (актовегин, глиатилин, мексидол, кортексин, диавитол, эмоксипин). Учитывая, что клинические проявления отека-набухания головного мозга часто выступают на первый план, они могут маскировать основные заболевания, приведшие к данному патологическому состоянию. В связи с этим тщательный сбор жалоб, анамнестических данных и глубокий анализ параклинических данных играют важную роль в разработке программы лечения и дальнейшего ведения пациента с отеком-набуханием головного мозга.

Грозные осложнения БМ – цереброваскулярные: сужение супраклиновидной части внутренней сонной артерии и как следствие инсульт; неровности сосудов, фокальные дилатации и окклюзии дистальных ветвей средней мозговой артерии; очаговое аномальное воспаление паренхимы и тромбоз сагиттального синуса и корковых вен. Цереброваскулярные осложнения могут возникать в начале заболевания, во время госпитализации и даже отсроченно после лечения. Данные осложнения возникают более чем у трети больных БМ и имеют крайне неблагоприятные исходы [12]. Чаще всего такие осложнения присущи больным с тяжелыми

нарушениями сознания при поступлении. В 90% случаев из всех цереброваскулярных осложнений диагностируют **ишемический инсульт** вследствие нарушения кровотока по передней, средней или задней мозговой артериям. Считается, что церебральные ангиопатии, вызванные бактериальным менингитом, проходят 3 фазы. На начальном этапе появляется вазоспазм, вызванный скоплением гнойного материала в субарахноидальном пространстве. За этим следует некроз стенки сосуда, который впоследствии приводит к вазодилатации. В заключительной фазе отмечаются субэндотелиальный отек и пролиферация гладких мышц, что, в конечном итоге, вызывает сосудистый стеноз. На ранних этапах диагностировать данные изменения возможно при транскраниальном дуплексном сканировании (у людей с высоким риском развития ишемии отмечается увеличение скорости краниального кровотока). Поэтому проведение у больных БМ дуплексного сканирования краниальных артерий может выявить пациентов с высокими рисками развития ишемических инсультов, а также ухудшения сознания, вплоть до комы [7, 13].

Геморрагический инсульт встречается при БМ значительно реже, приблизительно в 2–9% случаев, на него приходится около 20% всех случаев инсультов у больных БМ. Выделяют несколько видов геморрагических инсультов: кровотечение в паренхиму, геморрагическую трансформацию после артериальных или венозных инфарктов, субарахноидальное кровоизлияние и образование абсцесса с последующим геморрагическим преобразованием. Субарахноидальное кровоизлияние, вызванное разрывом воспаленной артерии или аневризм, является редким осложнением БМ.

Диагностика ишемических и геморрагических инсультов при БМ во многом основана на данных МРТ-исследования [7, 14].

Также одним из серьезных, прогностически неблагоприятных осложнений, связанных с потерей работоспособности и инвалидизацией, является развитие **вестибулокохlearной невротии**. Потеря слуха отмечается у 22–54% взрослых пациентов после перенесенного пневмококкового менингита, при этом около половины из них имеют умеренную или тяжелую потерю слуха. Потеря слуха бывает и у пациентов после перенесенного менингококкового, гемофильного и других БМ.

Распространение бактерий из субарахноидального в перилимфатическое пространство улитки приводит к воспалению и повреждению гематолабиринтного барьера, ганглии и волосковых клеток улитки, которые впоследствии вызывают гнойное воспаление и окостенение кохлеарных и полукруглых каналов. Использование глюкокортикоидов способно уменьшить частоту потери слуха у взрослых с подозрением на данное осложнение.

При тяжелой потере слуха кохлеарная имплантация может повысить порог восприятия звуков (слуха). Данные об оптимальных сроках проведения имплантации после перенесенного БМ противоречивы. Кохлеарная имплантация, проведенная в ранние сроки после перенесения БМ, помогает избежать контакта с лабиринтными оссификатами и улучшает прогноз исходов БМ по слуховым характеристи-

кам. Таким образом, периодически выполняемая МРТ после выздоровления поможет обнаружить ранние признаки появления лабиринтных оссификатов, что будет показанием к проведению имплантации [15].

Гидроцефалия встречается у 3–21% пациентов. Это состояние связано с более высокой летальностью и неблагоприятными неврологическими исходами. При лептоменингите развитие гидроцефалии вследствие блокады адсорбции спинномозговой жидкости встречается чаще. Умеренная гидроцефалия может лечиться консервативными методами с тщательным мониторингом. Тяжелая гидроцефалия, вызывающая повышенное ВЧД, должна лечиться нейрохирургическим вмешательством [16].

Эпилепсия может осложнять течение и исходы БМ в результате распространения воспалительного экссудата и бактериальных токсинов в кору головного мозга. Приступы отмечаются у 15–30% взрослых пациентов с БМ. Если эпилептические приступы возникают в острой фазе БМ у взрослых, то они являются плохим прогностическим фактором и предполагают более тяжелое и диффузное распространение патологического процесса в паренхиме головного мозга. Эти пациенты имеют более высокий риск появления повторных приступов в течение последующих 5 лет с развитием постоянных неврологических дефицитов и смерти [17].

Абсцесс головного мозга и очаговый энцефалит могут быть либо причиной, либо осложнением БМ. Абсцесс головного мозга чаще возникает при менингитах, вызванных *S. aureus*, и, реже, при менингитах, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*. При его лечении рекомендовано использовать антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины III или IV поколения) в сочетании с метронидазолом, которые также действуют на анаэробные бактерии. Обязательна консультация нейрохирурга. Если у пациента имеется в анамнезе черепно-мозговая травма или недавнее нейрохирургическое вмешательство, к медикаментозной терапии следует добавить ванкомицин [18].

БМ может привести к накоплению жидкости в пространстве между дуральной и паутинной оболочками мозга, которая может быть стерильной (субдуральный выпот) или инфицированной (субдуральная эмпиема). **Субдуральная эмпиема** встречается у 5% пациентов с БМ. При этом у пациентов могут отмечаться длительная лихорадка, возникновение эпилептических припадков или клиническая картина повышенного черепно-мозгового давления. Для дифференцировки субдуральной эмпиемы и выпота требуются клинические и нейровизуализационные признаки. Большинство случаев субдуральной эмпиемы – односторонние, но они могут быстро распространиться через дуральные складки на основание мозга и позвоночного канала. Небольшие субдуральные выпоты обычно разрешаются спонтанно, тогда как у пациентов с субдуральной эмпиемой наблюдается постоянная или повторяющаяся лихорадка либо очаговая симптоматика, требующие хирургического вмешательства [14].

Вентрикулит и внутрижелудочковая эмпиема до недавнего времени не считались распространенным осложнением БМ. Однако в настоящее время при частом использовании в диагностике у больных БМ МРТ стало очевидным, что

признаки гнойного энцефалита не являются редкостью. В одном ретроспективном исследовании энцефалит наблюдали у 54,7% больных острым БМ. Внутрижелудочковая эмпиема визуализируется как ограниченное образование в одном или другом желудочке, а при энцефалитах определяются неравномерные затемнения в желудочках, явления гидроцефалии и усиление эндимального контраста. Вопрос введения антибиотиков интратекально или внутрь желудочков при БМ в случае, когда не требуется

нейрохирургического вмешательства, изучен недостаточно. Обычно ограничиваются системной антибактериальной терапией [14, 18].

Таким образом, БМ – опасное заболевание с высоким риском развития церебральных и системных осложнений как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. Предотвратить развитие осложнений позволяют ранняя клиническая диагностика, превентивное назначение антибиотиков и введение глюкокортикоидов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России:

Мартынов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: inf-disease@mail.ru, dr.martinov@mail.ru

Жданович Людмила Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: ryatovaluda@mail.ru

Карасева Елена Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: ekar83@gmail.com

Агеева Кира Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: inf-disease@mail.ru

Хасанова Людмила Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: lyudmila-khasanova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson V.A. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset // *Pediatr. Psychol.* 2004. Vol. 29, N 2. P. 67–81.
- Chaudhuri A., Martinez-Martin P., Kennedy P.G., Andrew Seaton R. et al. 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 // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. P. 649–659.
- Мартынов В.А., Пятова Л.Г. Факторы риска у больных бактериальными менингоэнцефалитами с развитием неотложных состояний // *Дальневосточ. журн. инфекц. патол.* 2008. № 12. С. 178–179.
- Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В. и др. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами // *Consilium Medicum.* 2010. № 12. С. 54–67.
- Hussein A.S., Shafran S.S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review // *Medicine (Baltimore).* 2000. Vol. 79. P. 360–368.
- Hoffman O., Weber J.R. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009. Vol. 2, N 6. P. 401–412.
- Kastenbauer S., Pfister H.-W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 case // *Brain.* 2003. Vol. 126. P. 1015–1025.
- Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36, N 3. P. 513–538.
- Suarez J.I. Treatment of acute brain edema // *Rev. Neurol.* 2001. Vol. 32, N 3. P. 275–281.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2010. Т. 12, № 4. С. 329–341.
- Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике // *Практика педиатра.* 2009. № 6. С. 5–11.
- Klein M., Koedel U., Pfefferkorn T., Zeller G. et al. Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis // *Crit. Care* 2011. Vol. 15, N 6. P. R281.
- Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J. et al. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis // *J. Neurol.* 1998. Vol. 245, N 2. P. 87–92.
- Mook-Kanamori B.B., Fritz D., Brouwer M.C., van der Ende A. et al. Intracerebral hemorrhages in adults with community associated bacterial meningitis in adults: should we reconsider anticoagulant therapy? // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 9. Article ID e45271.
- van Loon M.C., Hensen E.F., de Foer B., Smit C.F. et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with sensorineural hearing loss caused by meningitis: implications for cochlear implantation // *Otol. Neurotol.* 2013. Vol. 34, N 5. P. 845–854.
- Wang K.-W., Chang W.-N., Chang H.-W., Wang H.-C. et al. Clinical relevance of hydrocephalus in bacterial meningitis in adults // *Surg. Neurol.* 2005. Vol. 64, N 1. P. 61–66.

17. Zoons E., Weisfelt M., de Gans J., Spanjaard L. et al. Seizures in adults with bacterial meningitis // *Neurology*. 2008. Vol. 70, N 22. Pt 2. P. 2109–2115.

18. Lummel N., Koch M., Klein M., Pfister H.W. et al. Spectrum and prevalence of pathological intracranial magnetic resonance imaging findings in acute bacterial meningitis // *Clin. Neuroradiol*. 2016. Vol. 26, N 2. P. 159–167. doi: 10.1007/s00062-014-0339-x.

REFERENCES

1. Anderson V.A. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset. *Pediatr Psychol*. 2004; 29 (2): 67–81.

2. Chaudhuri A., Martinez-Martin P., Kennedy P.G., Andrew Seaton R., et al. 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. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 649–59.

3. Martynov V.A., Pyatova L.G. Risk factors in patients with bacterial meningoencephalitis with emergency conditions development. *Dal'nevostochny zhurnal infektsionnoy patologii* [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]. 2008; (12): 178–9. (in Russian)

4. Vengerov Yu.Ya., Chentsov V.B., Nagibina M.V., et al. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with bacterial purulent meningitis. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2010; 12: 54–67. (in Russian)

5. Hussein A.S., Shafran S.S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 360–8.

6. Hoffman O., Weber J.R. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2 (6): 401–12.

7. Kastenbauer S., Pfister H.-W. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003; 126: 1015–25.

8. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (3): 513–38.

9. Suarez J.I. Treatment of acute brain edema. *Rev Neurol*. 2001; 32 (3): 275–81.

10. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus.

Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2010; 12 (4): 329–41. (in Russian)

11. Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Importance of microorganisms drug resistance in pediatric practice. *Praktika pediatria* [Pediatrician practice]. 2009, December: 5–11. (in Russian)

12. Klein M., Koedel U., Pfefferkorn T., Zeller G., et al. Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis. *Crit Care* 2011; 15 (6): R281.

13. Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J., et al. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. *J Neurol*. 1998; 245 (2): 87–92.

14. Mook-Kanamori B.B., Fritz D., Brouwer M.C., van der Ende A., et al. Intracerebral hemorrhages in adults with community associated bacterial meningitis in adults: should we reconsider anticoagulant therapy? *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45271.

15. van Loon M.C., Hensen E.F., de Foer B., Smit C.F., et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with sensorineural hearing loss caused by meningitis: implications for cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2013; 34 (5): 845–54.

16. Wang K.-W., Chang W.-N., Chang H.-W., Wang H.-C., et al. Clinical relevance of hydrocephalus in bacterial meningitis in adults. *Surg Neurol*. 2005; 64 (1): 61–6.

17. Zoons E., Weisfelt M., de Gans J., Spanjaard L., et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008; 70 (22, Pt 2): 2109–15.

18. Lummel N., Koch M., Klein M., Pfister H.W., et al. Spectrum and prevalence of pathological intracranial magnetic resonance imaging findings in acute bacterial meningitis. *Clin Neuroradiol*. 2016; 26 (2): 159–67. doi: 10.1007/s00062-014-0339-x.