

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАННЕГО
ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗА ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО
ГНОЙНОГО МЕНИНГИТА**

В.В. Пилипенко¹, Ю.В. Лобзин², М.В. Резванцев³

¹ФГУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург

*²ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России»,
Санкт-Петербург*

*³ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург*

РЕЗЮМЕ

Выполнен анализ клинико-лабораторных проявлений бактериальных гнойных менингитов (БГМ) различной этиологии у 150 больных с циклическим и ациклическим течением заболевания. С последовательным использованием факторного анализа методом главных компонент и логистического регрессионного анализа определены наиболее информативные клинические и лабораторные критерии раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ, к которым отнесены: возраст больного, длительность догоспитального периода БГМ, выраженность нарушения сознания, выраженность пирамидной недостаточности, выраженность судорожного синдрома, а также ликворологические показатели, оцениваемые на момент выполнения диагностической люмбальной пункции – величина глюкозного коэффициента ликвора и содержание белка. Созданная математическая логистическая регрессионная модель раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ позволяет с 92% эффективностью, 93% чувствительностью при 90,6% специфичности прогнозировать ациклическое течение БГМ в первые часы после госпитализации больного.

Ключевые слова: бактериальный менингит, диагностика, прогностические критерии, математическая модель раннего индивидуального прогноза варианта течения бактериального гнойного менингита.

**MATHEMATICAL MODELING OF THE EARLY INDIVIDUAL FORECAST
AT A BACTERIAL PURULENT MENINGITIS**

V.V. Pilipenko ¹, Yu.V. Lobzin ², M.V. Rezvantsev³

¹St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

²Medical Research Institute for Children's Infections FMBA Russia, Saint-Petersburg

³Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg

SUMMARY

On the basis of the studying of clinical and laboratory signs of 150 cases of bacterial purulent meningitis (BM) with the use of main components method and 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 as the most informative: age of the patient, late hospitalisation, the expressed disturbances of consciousness (coma), episodes of generalized cramps in acute period, presence of "focal" neurologic signs, also the CSF protein level and factor size «glucose CSF level/glucose serum level» at primary (diagnostic) Lp. Using of an offered mathematical models allows to prognosticate an acyclic 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, individual mathematical model of bacterial meningitis early prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность бактериальных гнойных менингитов (БГМ) для общественного здравоохранения определяется как медико-социальным, в том числе эпидемиологическим, значением для человеческой популяции ряда бактериозов – пневмококковой и менингококковой инфекций, гемофильной инфекции и других [1, 2, 3, 4], так и тяжестью их течения, высоким риском развития различных осложнений, в т.ч. угрожающих жизни в остром периоде заболевания [5, 6, 7, 8] и/или формированием стойких резидуальных последствий у выживших больных [9, 10, 11, 12]. Это, наряду с летальностью при БГМ, достигающей 40-60% при некоторых нозологических формах и в различных группах риска [13, 14, 15], обосновывает необходимость совершенствования диагностических мероприятий, направленных на оценку прогностической значимости клинико-лабораторных проявлений БГМ различной этиологии в периоде разгара заболевания для раннего индивидуального прогноза характера течения менингита и своевременной коррекции комплексной терапии.

Цель исследования. На основании комплексного математико-статистического анализа клинических и лабораторных проявлений БГМ менингококковой этиологии (МкМ), пневмококковой этиологии (ПкМ), и БГМ с неустановленной этиологией (БГМ Н/У) определить наиболее информативные прогностические критерии и создать математическую модель раннего индивидуального прогноза характера течения менингита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы клинико-лабораторные проявления БГМ у 150 больных, в том числе у 24 больных БГМ менингококковой этиологии (МкМ), 36 больных БГМ пневмококковой этиологии (ПкМ), 44 больных БГМ с неустановленной этиологией заболевания (БГМ Н/У), а также в 46 случаях МкМ, ПкМ и БГМ Н/У с летальным исходом заболевания. Все больные находились на лечении в СПб ГУЗ «Городская клиническая инфекционная больница №30 им. С.П. Боткина» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (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 табл. 1, подтверждают корректность сравнения исследуемых групп.

В исследование не вошли случаи с фулминантной формой менингококкемии (острейший менингококковый сепсис), заведомо определяющей тяжесть, неблагоприятный прогноз и исход заболевания [16, 17, 18].

Таблица 1

Группы, возрастная и гендерная характеристика и сроки госпитализации больных БГМ различной этиологии, $\bar{X} \pm \sigma$

Параметры	МкМ, n=24	ПкМ n=36	БГМ Н/У n=44	БГМ (умершие) n=46
Возраст, лет	35,6 ± 11,5	49,8 ± 8,1	47,4 ± 8,7	55,8 ± 15,3
Жен. / Муж., абс.ч.	10 / 14	14 / 22	18 / 26	20 / 26
Сроки госпитализации, сут.	1,57 ± 0,59	3,23 ± 0,75	2,82 ± 0,73	4,57 ± 1,53

«Ациклическое» течение БГМ – это осложненное, тяжелое (реже – среднетяжелое) течение заболевания, как правило осложненное, с выраженной общемозговой, менингеальной симптоматикой, нередко – с «очаговой» неврологической симптоматикой, судорожным синдромом, в случаях выздоровления больных – с разрешением перечисленных синдромальных проявлений к концу к 5 недели лечения в стационаре и позднее, с «волнообразной» санацией цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), рецидивами нарастания нейтрофильного плеоцитоза, дальнейшей медленной динамикой выздоровления и выпиской из стационара после на $52,5 \pm 4,7$ сутки лечения с остаточными проявлениями БГМ преимущественно в виде выраженных жалоб астено-вегетативного характера, стойкими признаками неврологического дефицита различной степени выраженности. К ациклическому варианту течения БГМ также отнесен летальный исход заболевания.

«Циклическое» течение БГМ характеризовалось разрешением перечисленных синдромальных проявлений к концу 2 недели лечения в стационаре, лимфоцитарной санацией ЦСЖ к этому сроку, отсутствием повторных волн роста нейтрофильного плеоцитоза, окончательной санацией ЦСЖ к исходу 4 недели лечения, дальнейшей динамикой выздоровления и выпиской из стационара на $34,7 \pm 1,5$ сутки лечения с остаточными проявлениями БГМ преимущественно в виде умеренных симптомов астено-вегетативных нарушений, без признаков неврологического дефицита. Термины «циклическое течение» и «ациклическое течение» представляются корректными для описания именно характера течения БГМ, динамики реконвалесценции и полноты выздоровления и неоднократно использовались в отечественной литературе [4, 5].

Из общего количества проанализированных критериев, характеризовавших проявления БГМ в динамике заболевания (81 критерий, в том числе 8 качественных, 28 ранговых и 45 количественных) в соответствии с целью исследования были выбраны 15 критериев, характеризовавших проявления БГМ при госпитализации, в том числе

результаты исследования ЦСЖ при диагностической люмбальной пункции (Lp1), выполненной в первые часы стационарного лечения.

К таковым критериям были отнесены:

- качественные критерии – пол, этиология БГМ, вариант течения БГМ (циклический, ациклический), исход (выздоровление, летальный исход);
- ранговые критерии – анамнестические сведения (фоновая патология, сопутствующие заболевания, в том числе алкоголизм), выраженность основных синдромальных проявлений БГМ при поступлении в стационар и в динамике заболевания (степень нарушения сознания, выраженность общемозговых и менингеальных симптомов, выраженность пирамидной недостаточности и судорожного синдрома с оценкой их проявлений и/или выраженности в баллах;
- количественные критерии – возраст, длительность заболевания БГМ до госпитализации, показатели ЦСЖ (величина плеоцитоза, % нейтрофилов в плеоцитозе, содержание белка, величина глюкозного коэффициента ЦСЖ/кровь (коэффициент «глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови»). Ранговые и качественные критерии оценивались в баллах (табл. 2).

Все признаки оценивались ретроспективно при уже известном характере течения БГМ и определенном исходе – 64 случая циклического течения заболевания и 86 наблюдений – с ациклическим, в том числе летальным исходом заболевания (46 больных).

Математико-статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [19, 20]. Были 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.

Алгоритм достижения цели исследования предусматривал последовательное решение следующих задач:

- снижение размерности пространства признаков (ограничение их числа);
- выявление наиболее информативных признаков для раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ;
- оценка степени влияния признаков на характер течения БГМ;
- создание математической модели раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ.

В целях снижения размерности пространства признаков за счет их сведения к нескольким независимым базовым гипотетическим переменным (факторам),

расположенным ортогонально, манифестирующим скрытую, неявную структуру изучаемого явления и несущим на себе нагрузки изучаемых признаков и определение структуры взаимосвязей между переменными, выполнен факторный анализ методом главных компонент.

С использованием метода логистического регрессионного анализа был осуществлен окончательный отбор информативных признаков, оценка их прогностической значимости и, затем, создано математическое уравнение раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием факторного анализа методом главных компонент в пространстве признаков матрицы объединенной базы данных были выделены 5 гипотетических факторов, характеризовавших проявление БГМ различной этиологии у больных в первые сутки госпитализации. В формировании этих факторов были задействованы 15 наиболее информативных показателей (критериев раннего прогноза). Суммарная дисперсия, обусловленная выделенными факторами, характеризовала полноту и достоверность их общности и составила 62,4%.

Гипотетические факторы, выявленные в ходе факторного анализа, нагрузки изучаемых критериев на данные факторы до вращения и после вращения матрицы главных компонент методом Varimax Raw приведены в таблице 2.

Интерпретация выделенных гипотетических факторов проводилась на основании анализа факторных нагрузок, полученных после вращения матрицы главных компонент.

Первый гипотетический фактор (Ф1), интерпретированный нами как «Острота и тяжесть БГМ», объединил критерии: степень нарушения сознания (0,72 – здесь и далее в скобках приведено значение коэффициента корреляции между критерием и данным гипотетическим фактором после выполнения вращения матрицы главных компонент), длительность БГМ до госпитализации (0,70), выраженность признаков энцефалита (0,60), выраженность судорожного синдрома (0,57), возраст больного (0,56), содержание белка в ЦСЖ (0,54). Вклад этого фактора в общую дисперсию анализируемых критериев был максимален и составил 21,5%. Обращает на себя внимание максимальное значение нагрузки первого фактора на характер течения БГМ (0,87).

Второй фактор (Ф2), обозначенный как «Фоновая патология» объединил критерии: наличие фонового гнойного синуита (0,83), наличие фоновой пневмонии (-0,57), Вклад этого фактора в общую дисперсию составил 8,8%. Установлена слабая нагрузка Ф2 на показатель характера течения (0,11).

Третий фактор (Ф3), обозначенный как «Менингеальный синдром», объединил критерии: выраженность менингеальных симптомов (-0,77), выраженность общемозговых симптомов (-0,69). Установлена крайне слабая нагрузка Ф3 на показатель характера течения (0,02). Вклад этого фактора в общую дисперсию составил 13,3%.

Четвертый фактор (Ф4), интерпретированный нами как «Воспалительные изменения ликвора» объединил критерии: процентное количество нейтрофилов в ЦСЖ, в % (0,85), величина цитоза (0,67), глюкозный коэффициент ЦСЖ (-0,25). Вклад этого фактора в общую дисперсию составил 9,3%. Установлена слабая нагрузка Ф4 на показатель характера течения (0,07).

Таблица 2

Гипотетические факторы раннего прогноза характера течения БГМ
(до вращения/после вращения матрицы главных компонент)

Наименование анализируемых критериев и их оценка, в баллах	Факторы (Ф)				
	Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	-0,38/0,56	-0,14/-0,23	-0,07/-0,08	0,12/0,12	-0,51/-0,25
Длительность БГМ до стационара, сут.	-0,77/0,70	-0,13/0,08	-0,24/0,27	-0,05/-0,16	0,12/0,29
Наличие фоновой пневмонии: (не выявлена - 1; выявлена - 2)	-0,44/0,17	0,58/-0,57	-0,09/0,57	-0,34/-0,06	-0,20/0,10
Наличие фонового гнойного синусита (не выявлен - 1; выявлен - 2)	-0,13/0,10	-0,59/0,83	0,31/0,10	-0,05/-0,05	0,49/-0,02
Наличие сопутствующего алкоголизма (не выявлен 1 -; выявлен - 2)	-0,33/0,23	0,27/-0,14	-0,48/-0,01	0,23/-0,11	0,35/0,70
Степень нарушения сознания (до уровня «сопор» - 1, «сопор-кома» - 2, «кома» - 3)	-0,73/0,72	0,60/-0,28	-0,21/0,21	0,04/0,03	-0,28/0,09
Выраженность общемозговых симптомов (нет -1, умеренные - 2, выраженные -3)	0,37/0,03	-0,34/-0,02	-0,48/-0,77	0,36/-0,19	-0,14/0,02
Выраженность менингеальных симптомов (нет -1, умеренные - 2, выраженные -3)	0,56/-0,25	-0,15/-0,06	-0,11/-0,69	0,44/0,15	-0,22/-0,13
Выраженность судорожного синдрома (нет эпизодов - 1, 1 эпизод - 2, ≥ 2 эпизодов - 3)	-0,45/0,57	-0,49/0,29	0,12/0,05	-0,02/0,02	-0,16/-0,26
Выраженность пирамидной недостаточности (нет - 1, умеренные - 2, выраженные - 3)	-0,72/0,60	-0,07/0,06	0,01/0,38	-0,09/0,01	0,01/0,10
Величина цитоза ЦСЖ при Lp1, кл. в мкл	-0,33/0,13	0,34/0,03	0,22/0,05	0,64/0,67	0,25/0,53
Содержание нейтрофилов в ЦСЖ, в %	-0,06/-0,02	0,22/-0,05	0,62/0,03	0,49/0,85	-0,25/-0,14
Содержание белка в ЦСЖ, г/л	-0,62/0,54	0,14/0,12	0,03/0,30	0,21/0,22	0,30/0,47

продолжение таблицы 2					
1	2	3	4	5	6
Глюкозный коэффициент ЦСЖ/кровь	0,48/-0,34	0,13/-0,18	-0,48/-0,46	0,17/-0,25	0,14/0,31
Характер течения (1 – циклическое; 2 – ациклическое)	-0,76/0,87	-0,32/0,11	-0,19/-0,02	0,27/0,08	-0,09/0,16
Собственное значение фактора	4,05/3,23	1,48/1,33	1,40/2,00	1,32/1,40	1,10/1,40
Доля суммарной дисперсии	27,01/21,55	9,87/8,84	9,33/13,33	8,80/9,32	7,35/9,30
Накопленные собственные значения	4,05/3,23	5,53/4,56	6,93/6,56	8,25/7,96	9,35/9,36
Накопленные доли суммарной дисперсии	27,01/21,55	36,88/30,43	46,21/43,76	55,01/53,08	62,36/62,38

Пятый фактор (Ф5), обозначенный как «Сопутствующий алкоголизм» был представлен единственным критерием – наличие сопутствующего алкоголизма (0,70). Вклад этого фактора в общую дисперсию составил 9,3%. Установлена слабая нагрузка Ф5 на показатель характера течения (0,16).

С учетом долей суммарной дисперсии, установленной наибольшей нагрузки Ф1 на характер течения БГМ, а также известной клинической значимости проявлений менингеального синдрома для оценки выраженности собственно БГМ на момент госпитализации больного построена диаграмма факторных нагрузок признаков в координатах двух ортогональных факторов после вращения – Ф1 и Ф3 (рис. 1).

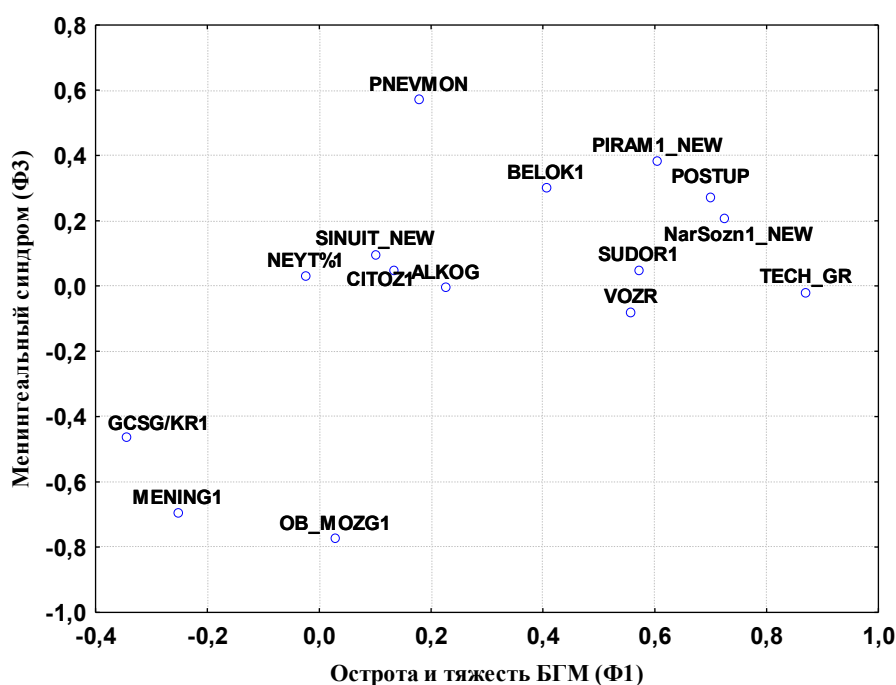


Рис. 1. Факторные нагрузки признаков в координатах первого (Ф1) и третьего (Ф3)

ортогональных факторов после вращения матрицы главных компонент.

Примечание: OB_MOZG1 – выраженность общемозговых симптомов; mening1 – выраженность менингеального синдрома; GCSG/KR1 – глюкозный коэффициент ЦСЖ при Lp1; NEYT%1 – %

содержание нейтрофилов; CITOZ1 – величина плеоцитоза ЦСЖ при Lp1; SINUIT1 NEW – фондовый гнойный синусит; ALKOG – сопутствующий алкоголизм; PNEVMON – фондовая пневмония; BELOK1 – содержание белка ЦСЖ при Lp1; PIRAM1_NEW – выраженность пирамидной недостаточности; POSTUP – длительность БГМ до госпитализации; NarSozn1_NEW – выраженность нарушения сознания; SUDOR1 – выраженность судорожного синдрома; VOZR – возраст больного; TECH_GR – ациклический вариант течения БГМ.

Диаграмма факторных нагрузок (рис. 1) демонстрирует наиболее тесную связь характера течения БГМ с критериями, формирующими гипотетический фактор «Острота и тяжесть БГМ» (Ф1): степень нарушения сознания, длительность БГМ до госпитализации (0,70), выраженность признаков энцефалита (0,60), выраженность судорожного синдрома (0,57), возраст больного (0,56), содержание белка в ЦСЖ (0,54). На диаграмме именно эти признаки выделяются в тесный центроид критериев, расположенных наиболее близко к переменной, характеризующей ациклическое течение БГМ.

Таким образом, показано, что критерии фактора «Острота и тяжесть БГМ» (Ф1) целесообразно рассматривать как наиболее информативные в отношении раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ.

Следующим этапом исследования был отбор критериев и оценка их значимости для раннего прогноза характера течения БГМ с использованием логистического регрессионного анализа.

Из общего числа анализируемых количественных признаков БГМ исключены признаки, которые имели самые низкие значения критерия Хи-квадрат Пирсона χ^2 , для дальнейшего анализа оставлены четыре количественных критерия (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики количественных критериев раннего прогноза ациклического варианта течения БГМ с оценками логистической регрессионной модели

Статистические параметры	Количественные критерии (признаки)			
	Возраст, лет	Сроки поступл., сут.	Белок ЦСЖ при Lp1, г/л	Глюкозный коэф-т при Lp1
<i>Me[Q_{25%}; Q_{75%}]</i>	51,5 [44,0; 57,0]	3,0 [2,0;4,0]	2,73 [2,0; 3,6]	0,3 [0,2; 0,4]
Критерий χ^2	14,9	52,3	56,8	21,5
Уровень значимости, р	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
–2LL (остат. дисперсии)	123,7	86,2	81,8	117,1
Отношение шансов	1,099	7,68	8,34	0,0005
Диагн. эффективность, %	68,3	83,7	77,9	68,3
Специфичность, %	82,8	82,8	84,4	78,1
Чувствительность%	45	85	67,5	52,5

С использованием тех же статистических критериев регрессионного логистического анализа были оценены 36 ранговых и качественных критериев (признаков), характеризовавших циклическое и ациклическое (включая летальные исходы) течение БГМ различной этиологии, из которых в качестве информативных были подтверждены 3 критерия (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики качественных критериев раннего прогноза варианта течения БГМ

Качественные критерии (признаки)	Статистические параметры		
	Критерий χ^2 модели	Число степеней свободы, df	Уровень значимости, p
Сознание на момент поступления на уровнях «оглушение-сопор» и «кома»	22,39	2	<0,001
Выраженность очаговой неврологической симптоматики	16,71	2	<0,001
Выраженность судорожного синдрома	34,37	2	<0,001

В дальнейшем, каждый из критериев, наиболее информативно значимых с точки зрения раннего прогноза течения БГМ, оценивался с определением вероятности шанса ациклического течения заболевания и степени повышения риска такового.

При оценке связи возраста пациента и рисков ациклического течения БГМ нами были, на основании анализа закона распределения возраста больных исследуемых групп были выделены 3 возрастных группы пациентов – ≤ 40 лет, 40-54 года и ≥ 55 лет и рассчитаны относительные риски, а также шансы ациклического течения заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от возраста

Возраст, лет	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверит. интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс.ч исл.	%		
≤ 40 , n=29	20	69	9	31	*	*
$\geq 41 - \leq 54$, n=71	34	48	37	52	2,42	0,97-6,03
≥ 55 , n=50	10	20	40	80	8,89	3,12-25,36
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

Минимальный риск ациклического течения БГМ, составивший 31% (9 из 29 пациентов) наблюдалась в группе больных в возрасте до 40 лет. В сравнении с данной группой у пациентов в возрасте от 41 года до 54 лет риск неблагоприятного течения составил 52% (37 из 71 пациента), отношение шансов ОШ=2,42 (95% ДИ для ОШ=[0,97-6,03]). Так как 95% доверительный интервал отношения шансов содержит 1, то нельзя признать различия между данными возрастными группами статистически значимыми. В группе больных ≥ 55 лет отмечен самый высокий абсолютный риск неблагоприятного течения менингита – 80% (40 из 50 пациентов), отношение шансов ОШ=8,89 (95% ДИ для ОШ=[3,12-25,36]). Таким образом, у пациентов в возрасте 55 лет и старше шанс ациклического течения БГМ статистически значимо выше (почти в 9 раз), чем у пациентов в возрасте до 40 лет.

Для ранней прогностической оценки риска ациклического варианта течения БГМ, а также шанса этого риска в зависимости от длительности догоспитального периода при БГМ нами, на основании анализа закона распределения исследуемой величины, были сформированы 4 группы исследуемого параметра (табл. 6).

Таблица 6

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от длительности догоспитального периода заболевания

Длительность догоспитального периода БМ	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверит. интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
1 сутки, n=12	12	100	0	0	Без оценки*	Без оценки*
До 2 суток, n=51	41	80	10	20	**	**
До 3 суток, n=35	8	23	27	77	13,84	4,85-39,50
≥ 4 суток, n=52	3	6	49	94	67,0	17,27-259,70
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – при длительности догоспитального периода БГМ 1 сутки случаев БГМ с ациклическим течением заболевания или летальным исходом не зарегистрировано; ** – группа сравнения или минимального прогнозируемого риска						

Минимальный риск ациклического варианта течения БГМ в группе больных с длительностью догоспитального периода до 2 суток был низким и составил 20% (10 больных из 41). При большей длительности этого периода риск ациклического варианта течения БГМ значительно увеличился – до 77% при 3 сутках (27 больных из 35) и до 94% – при 4 сутках и более (49 больных из 52). По сравнению с группой

минимального риска в случаях 3 суточной длительности догоспитального периода шансы ациклического течения БГМ статистически значимо увеличиваются более чем в 13 раз – ОШ=13,84 (95% ДИ для ОШ=[4,85-39,50]). При длительности догоспитального периода 4 суток и более шанс ациклического течения БГМ по сравнению с группой минимального риска увеличивается статистически достоверно почти в 67 раз – ОШ= 67,0 (95% ДИ для ОШ=[17,27-259,70]).

Для ранней прогностической оценки риска ациклического варианта течения БГМ, а также шанса риска в зависимости от степени нарушения сознания, выявленной при поступлении больных в стационар, на основании анализа закона распределения исследуемой величины были сформированы 3 группы исследуемого параметра (табл. 7).

Таблица 7

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от степени нарушения сознания больных на момент госпитализации

Степень нарушения сознания	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверит. интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
От 12 до 10 баллов по ШКГ или «оглушение», n=26	20	77	6	23	*	*
От 10 до 8 баллов по ШКГ или «сопор», n=69	40	58	29	42	2,42	0,86-6,77
Менее 8 баллов по ШКГ или «кома», n=55	4	7	51	93	42,5	10,84-166,70
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

Минимальный прогнозируемый риск ациклического течения БГМ отмечен в группе больных с нарушением сознания на уровне 10-12 баллов по ШКГ/«оглушение» – 23% (6 больных из 26). При наличии у поступающих в стационар больных нарушения сознания на уровне 10-8 баллов по ШКГ («глубокий сон – кома») риск прогнозируемого ациклического течения БГМ составляет 42% (29 больных из 69). В случае госпитализации больных в состоянии комы (≤ 8 баллов по ШКГ) прогнозируемый риск ациклического течения БГМ составил 93% (51 больной из 55). Таким образом, шанс ациклического течения БГМ при поступлении больного в стационар в состоянии комы в 42,5 раза выше – ОШ=42,5 (95% ДИ для ОШ=[10,84-166,70]) – по сравнению со случаями БМ, при которых

состояние сознания больных на момент госпитализации оценивается как «сопор» (12-10 баллов по ШКГ).

Для ранней прогностической оценки риска ациклического течения БГМ, а также шанса риска в зависимости выраженности судорожного синдрома на момент госпитализации больных, на основании анализа закона распределения исследуемой величины были сформированы 3 группы исследуемого параметра (табл. 8).

Из данных табл. 8 следует, что факт наличия в анамнезе текущего БГМ и/или выявления при госпитализации даже единичного эпизода генерализованных судорог повышает риск ациклического течения БГМ на 65% (49 больных из 69), а при повторных эпизодах – до 86% (24 больных из 55). При этом шанс ациклического течения БГМ при однократном эпизоде генерализованных судорог почти в 5 раз выше по сравнению со случаями без проявлений судорожного синдрома в разгаре заболевания – ОШ=4,93 (95% ДИ для ОШ=[2,22-10,93], а при повторных эпизодах генерализованных судорог в периоде разгара заболевания БГМ – более чем в 3 раза выше – ОШ=15,69 (95% ДИ для ОШ=[4,56-54,03] по сравнению со случаями с однократным эпизодом генерализованных судорог у больных БГМ.

Таблица 8

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от выраженности судорожного синдрома у больных на момент госпитализации

Выраженность судорожного синдрома	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверит. интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
Отсутствует, n=26	34	72	13	28	*	*
1-крат.эпизод, n=69	26	35	49	65	4,93	2,22-10,93
Повторный эпизод или статус, n=55	4	14	24	86	15,69	4,56-54,03
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

Для ранней прогностической оценки риска ациклического течения БГМ, а также шанса риска в зависимости от выраженности очаговой неврологической симптоматики, выявленной при поступлении больных в стационар, на основании анализа закона распределения исследуемой величины были сформированы 3 группы исследуемого параметра (табл. 9).

Таблица 9

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от выраженности очаговой неврологической симптоматики, выявленной у больных на момент госпитализации

Выраженность очаговых неврологических нарушений	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверит. интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
Не выявлены, n=21	21	100	0	0	*Без оценки	*Без оценки
Умеренные, n=25	14	56	11	44	*	*
Выраженные, n=104	29	28	75	72	3,29	1,34-8,08
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

Группу минимального прогнозируемого риска ациклического течения БГМ с учетом выраженности очаговой неврологической симптоматики на момент поступления больного в стационар составили больные с умеренно выраженными очаговыми симптомами – 44% (11 больных из 25). В то же время в случае наличия выраженных очаговых неврологических нарушений у поступающих в стационар больных, риск ациклического течения БГМ составил 72% (75 больных из 104) по сравнению с группой минимального прогнозируемого риска. Таким образом, повышение шанса ациклического течения БГМ у больных с выявляемыми при поступлении в стационар выраженными «очаговыми» неврологическими симптомами почти в 3,3 раза выше - ОШ=3,29 (95% ДИ для ОШ=[1,34-8,08]) – по сравнению с группой минимального риска.

Для ранней прогностической оценки риска ациклического течения БГМ, а также шанса этого риска в зависимости от уровня содержания белка в ЦСЖ при Lp1 нами, на основании анализа закона распределения исследуемой величины, были сформированы 4 группы исследуемого параметра (табл. 10).

Минимальный риск ациклического течения БГМ, составивший 31% (в 12 исследованиях ЦСЖ из 39) отмечен в группе больных с содержанием белка в «первичной» ЦСЖ (т.е. полученной при Lp на момент поступления больного) 2,0 г/л и менее (группа сравнения или минимального риска). В случаях БГМ, при которых этот показатель находился в пределах 2,0 – 2,69 г/л риск ациклического течения также был близок к минимальному – 34%. В случаях содержания белка в «первичной» ЦСЖ 2,7 – 3,59 г/л риск ациклического течения был в 2,2 раза выше по сравнению с группой сравнения, а при содержании белка 3,6 г/л и более этот риск возрастал в 2,9 раза – до 90%.

Таблица 10

Оценка рисков ациклического течения БГМ в зависимости от содержания белка в ЦСЖ больных при первичной (диагностической) люмбальной пункции

Уровень белка в ЦСЖ при первичной Lp, г/л	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверительный интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
<2,0 , n=39	27	69	12	31	*	*
2,0 - 2,69, n=32	21	66	11	34	1,18	0,44-3,20
2,7 - 3,59, n=37	12	32	25	68	4,69	1,78-12,33
≥ 3,6, n=42	4	10	38	90	21,38	6,22-73,45
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

По сравнению с группой минимального риска в случаях содержания белка в «первичной» ЦСЖ 2,0-2,69 г/л шансы ациклического течения БГМ увеличиваются статистически незначимо – ОШ=1,18 (95% ДИ для ОШ=[0,44-3,20]). При содержании белка в «первичной» ЦСЖ 2,7-3,59 г/л шанс ациклического течения БГМ увеличивается статистически достоверно почти в 2,7 раза Ош= 4,69 (95% ДИ для ОШ=[1,78-12,33]), а при содержании белка ЦСЖ ≥ 3,6 г/л шанс ациклического течения БГМ возрастает более чем в 21 раз по сравнению с группой минимального риска.

Таблица 11

Оценка рисков ациклического течения БМ в зависимости от величины коэффициента «глюкоза ЦСЖ/ глюкоза сыворотки крови» на момент госпитализации

Значение коэффициента	Циклическое течение		Ациклическое течение		Отношение шансов (ОШ)	95%-ый доверительный интервал отношения шансов (ДИ ОШ)
	Абс. числ.	%	Абс. числ.	%		
≤ 0,2 , n=42	8	19	34	81	5,53	2,10-14,51
0,2 - 0,29, n=28	14	50	14	50	1,30	0,51-3,70
0,3 - 0,39, n=34	16	47	18	53	1,46	0,60-3,56
≥0,4, n=46	26	57	20	43	*	*
Всего, n=150	64	42,7	86	57,3		
Примечание: * – группа минимального прогнозируемого риска						

Для ранней прогностической оценки риска ациклического течения БГМ, а также шанса риска в зависимости от величины коэффициента «глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки» при исследовании «первичной» ЦСЖ нами, на основании анализа закона распределения исследуемой величины, были сформированы 4 группы исследуемого параметра (табл. 11).

Минимальный прогнозируемый риск ациклического течения БГМ в группе больных с коэффициентом «глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови» при первичной L_p равным 0,4 и более составил 43% (20 больных из 46). В то же время, если в группах больных БГМ с соответствующей величиной коэффициента 0,3-0,39 это риск составил 53% (18 больных из 34), а с величиной коэффициента 0,2 – 0,29 – 50% соответственно (14 больных из 28), то при величине этого коэффициента равной 0,2 и менее прогнозируемый риск ациклического течения БГМ значительно, более чем в 8 раз был выше, чем в группе минимального риска. Оценка шансов ациклического течения БГМ при сравнении величин коэффициента «глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови» в анализируемых группах демонстрирует статистически достоверное повышение шанса риска ациклического течения БГМ в 5,5 раз при величине коэффициента 0,2 и менее – по сравнению с группой минимального риска по этому критерию – $ОШ=5,53$ (95%ДИ для $ОШ=[2,10-14,51]$).

Полученный результат стал основанием для выполнения следующего, этапа - разработки математической модели прогноза вариантов течения БГМ – циклического и ациклического (включая летальный исход заболевания).

В условиях исследования, при выполнении качественной оценки показателя – отклика на двух уровнях, а именно, циклического течения (код 0) и ациклического течения (код 1), для построения модели вероятности дифференцируемого варианта течения заболевания эффективным явилось применение метода логистической регрессии. В качестве предиктных признаков использованы переменные, измеренные в количественной шкале (возраст, сутки поступления, концентрация белка в ликворе, глюкозный коэффициент), применение признаков, измеренных в номинальной шкале (ранговые и качественные признаки) потребовало их преобразования в ходе построения логистической регрессионной модели. Коэффициенты уравнения логистической регрессии были определены методом максимального правдоподобия, в основу которого положен принцип максимизации вероятности соответствия, адекватности прогнозируемых по моделям уровней показателя – отклика с наблюдавшимися значениями этого показателя в выборке. Для верификации модели использовалась имеющаяся матрица наблюдений (общая база данных).

В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого в однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков. Получена статистически достоверная (Хи-квадрат=147,4; df=7; p<0,001) логистическая регрессионная модель. Признаки, включенные в неё, их градации и коэффициенты (табл. 12), были включены в итоговую формулу (уравнение) окончательной математической модели раннего прогноза вариантов течения БГМ.

Таблица 12

Признаки БГМ, 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 1 эпизода генерализованных судорог: 0 – отсутствовал 1 – имел место	X4	3,007	0,005
Наличие 2 эпизодов генерализованных судорог: 0 – 1 эпизод или отсутствовали 1 – два эпизода и более	X5	4,124	0,002
Сознание на уровне «сопор-кома» или ≤ 10 баллов по ШКГ: 0 – отсутствует признак 1 – присутствует признак	X6	2,536	0,027
Константа		-17,6	<0,001

Окончательная математическая модель вероятности неблагоприятного течения заболевания, построенная с использованием логистического регрессионного анализа имеет следующий вид:

$$\hat{y} = \exp(-17,6 + X1 \times 0,128 + X2 \times 1,704 + X3 \times 1,441 + X4 \times 3,007 + X5 \times 4,124 + X6 \times 2,536) / (1 + \exp(-17,6 + X1 \times 0,128 + X2 \times 1,704 + X3 \times 1,441 + X4 \times 3,007 + X5 \times 4,124 + X6 \times 2,536)),$$

где exp – функция, равная числу «е» – константе равной 2,71828182845904, возведенной в степень, равную результату вычисления внутри скобок, « $\hat{y}$ » – вероятность вариантов течения (циклического и ациклического), X1-X6 – переменные, характеризующие проявления БМ у больного оцениваемые в абсолютных единицах или баллах (табл. 12).

Для прогнозирования вариантов течения БГМ (циклический или ациклический) в уравнение подставлялись абсолютные количественные значения признаков вместо кодов X1, X2, X3, а также «0» или «1» – вместо кодов X4, X5, X6, соответствующие особенностям проявлений анализируемых признаков (симптомов), выявленных в каждом конкретном клиническом случае. При расчете « $\hat{y}$ » – вероятности циклического или ациклического течения БГМ в случае, если рассчитанное значение вероятности « $\hat{y}$ » $\geq 0,5$, то в конкретном клиническом случае больного рассматривался как имеющий высокий риск ациклического течения БГМ, а при величине « $\hat{y}$ » стремящейся к 1,0 – прогнозировался повышенный риск летального исхода заболевания. При рассчитанном значении « $\hat{y}$ » $< 0,5$ риск ациклического варианта течения БГМ расценивался как минимальный и прогнозировалось циклическое течение заболевания.

Прогностическая способность использованной логистической регрессионной модели оценена на основании сравнения прогнозов, полученных с её помощью, с результатами исследования (табл. 13).

Таблица 13

Классификационная таблица обучающей информации по модели

Наблюдавшееся течение заболевания	Результаты прогноза с использованием математической модели		Частота совпадений, %
	Циклическое течение	Ациклическое течение	
Циклическое течение БГМ, n=64	58	6	90,6
Ациклическое течение БГМ, n=86	6	80	93,0
Всего в прогнозе, n=150			92,0

Таблица 14

Показатели качества полученной модели, %

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

Показатели диагностической точности использованной модели говорят о её высокой информативности. Диагностическая эффективность полученной модели

составила 92,0% (табл. 14), что подтверждает возможность качественного индивидуального раннего прогноза характера течения БГМ вне зависимости от этиологии заболевания уже по результатам обследования пациента при поступлении в стационар. Высокая чувствительность модели (93,0%) в сочетании с приемлемой специфичностью (90,6%) свидетельствуют о высокой информативности анализируемых проявлений БГМ (критериев оценки).

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели авторами создан вероятностный калькулятор ациклического течения БГМ на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2003, использующий указанное выше уравнение, в который (калькулятор) вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза, а искомая величина $\hat{y}$ отображается в числовом выражении и в процентах (рис. 2).

Модель прогноза ациклического течения менингита											
	Возраст пациента, лет	Сроки госпитали- зации, сутки	Концент- рация белка в ЦСЖ, г/л	1-кратный эпизод генерализова- нных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Два и более эпизодов генерализов- анных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Выраженность нарушения сознания (≤8 баллов по ШКГ): 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Конст- анта	Сум- ма	Экспо- нента	Значение функции ŷ	Вероят- ность ациклич- еского течения менинги- та
	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		
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, %.											

Рис. 2. Вероятностный калькулятор прогноза ациклического варианта течения БГМ на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2003 (экран монитора компьютера).

Адекватность модели данным исследования оценена также по характеристике остатков и, в частности, по соответствию их распределения нормальному закону: закон распределения остатков близок к закону нормального распределения. Таким образом, получены подтверждения адекватной реализации использованной математической моделью закономерностей, выявленных в ходе медико-статистического наблюдения.

Предложенная логистическая регрессионная модель раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ и вероятностный калькулятор на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2003 защищены патентной заявкой, получена приоритетная патентная справка [21].

Обсуждение полученных результатов. Прогностическое значение отдельных клинических и лабораторных проявлений БГМ неоднократно рассмотрено в публикациях [22, 23, 24]. Однако прогностическая значимость оценки ряда клинических и лабораторных параметров, в числе которых возраст больного, длительность догоспитального периода БГМ, наличие фоновой пневмонии или гнойного синусита, факт бактериемии, степень нарушения сознания, выраженности синдрома энцефалита и проявлений судорожного синдрома, а также ряд ликворологических показателей - величина глюкозного коэффициента, содержание белка в ЦСЖ, низкий плеоцитоз при массивной бактериорахии и другие критерии прогноза осложненного течения БГМ, в том числе летального исхода заболевания анализировалась только в определенных нозогруппах – при МкМ и ПкМ или в группах риска – например, у больных в возрасте старше 60 лет, в случаях вторичных БГМ у больных с наличием фоновой нейрохирургической патологии [25, 26, 27, 28], у лиц с сопутствующим хроническим алкоголизмом [29] и др.

В настоящем исследовании определены критерии наиболее значимые для раннего индивидуального прогноза характера течения БГМ у больных вне зависимости этиологии заболевания и фоновой патологии. К таким критериям отнесены:

- возраст больного (при возрасте ≥ 55 лет шанс ациклического течения заболевания, в том числе летального исхода в 9 раз выше по сравнению с возрастом ≤ 40 лет);
- длительность догоспитального периода менингита (при 3-х суточной длительности догоспитального периода шанс ациклического течения заболевания, в том числе летального исхода, почти в 14 раз выше, а при длительности ≥ 4 суток – в 67 раз выше по сравнению с 2-х суточным);
- степень нарушения сознания (при поступлении больного в стационар в состоянии комы (≤ 8 баллов по шкале комы Глазго) шанс ациклического течения болезни, в том числе летального исхода, более чем в 42 раза выше по сравнению «сопором» (≥ 10 баллов по шкале комы Глазго);
- выраженность пирамидной недостаточности или синдрома энцефалита (у больных с выявляемыми при поступлении в стационар выраженными «очаговыми»

неврологическими симптомами повышение шанс ациклического течения заболевания в 3,3 раза выше, чем при отсутствии таковых);

- наличие и выраженность судорожного синдрома (при однократном эпизоде генерализованных судорог шанс ациклического течения заболевания, в том числе летального исхода, в 5 раз выше по сравнению с отсутствием судорог, а при повторных эпизодах – еще в 3 раза выше по сравнению с однократным эпизодом генерализованных судорог);

- величина коэффициента «глюкоза ликвора/глюкоза сыворотки крови» при диагностической люмбальной пункции (при величине коэффициента $\leq 0,2$ шанс ациклического течения заболевания в 8 раз выше по сравнению с нормальной ($\geq 0,4$) его величиной);

- содержание белка в ликворе при диагностической люмбальной пункции более 2,7 г/л (в случаях содержания белка в 2,7-3,59 г/л шанс ациклического течения заболевания увеличивается статистически достоверно почти в 2,7 раза, а при содержании белка в ЦСЖ $\geq 3,6$ г/л - более чем в 21 раз по сравнению с содержанием белка $\leq 2,0$ г/л).

Комплексный математико-статистический анализ данных, характеризовавших проявления БГМ различной этиологии с последовательным использованием факторного анализа методом главных компонент и логистического регрессионного анализа позволил определить наиболее значимые прогностические критерии и разработать логистическую регрессионную математическую модель раннего индивидуального прогноза циклического или ациклического течения БГМ у больного, в том числе летального исхода заболевания, вне зависимости от этиологии менингита, позволяющую в течение первых часов от момента госпитализации осуществлять прогноз с диагностической эффективностью модели 92,0% и чувствительностью 93%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
2. Королева И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: рук. по лабораторной диагностике / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий; под ред. В.И. Покровского. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 112 с.
3. Ющук Н.Д. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров // Менингококковая инфекция. – М.: Медицина, 2007. – С.466–480.
4. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. – М: Медицина, 2003. – 320 с.

5. Лобзин Ю.В. Менингиты и менингоэнцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.А. Громыко. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 128 с.
6. Arda B. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey / B. Arda, O.R. [Sipahi](#), S. [Atalay](#) // [Med. Princ. Pract.](#) – 2008. – Vol. 17 (1). – P. 76–79.
7. [Khwannimit B.](#) Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / [Khwannimit B.](#), P. [Chayakul](#), A. [Geater](#) // [Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.](#) – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 886 – 892.
8. Nudelman Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Y. [Nudelman](#), A.R. [Tunkel](#) // [Drugs.](#) – 2009. – Vol. 69, № 18. – P. 2577–2596.
9. 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. – Vol. 51, № 8. – P. 917–924.
10. [Korsholm J.](#) Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. [Korsholm](#), R.N. [Kristensen](#), A. [Heslop](#) // [Ugeskr Laeger.](#) – 2009. – Vol. 171, № 18. – P. 1481–1485.
11. [Miranda J.](#) Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis / J. [Miranda](#), A.R. [Tunkel](#) // [Infect. Dis. Clin. North. Am.](#) – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 925–943.
12. [Hussein A.S.](#) Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review / A.S. [Hussein](#), S.D. [Shafran](#) // [Medicine \(Baltimore\).](#) – 2000. – Vol. 79, № 6. – P. 360–368.
13. Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 448 с.
14. Manga N.M. Adult purulent meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in Dakar, Senegal / N.M. Manga, S.A. Diop, R. Ka-Sall // *Med. Trop.* – 2008. – Vol. 68, № 6. – P. 625–628.
15. [Kastenbauer S.](#) Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases / S. [Kastenbauer](#), H.W. [Pfister](#) // [Brain.](#) – 2003. – Vol. 126, Pt. 5. – P. 1015–1025.
16. Lala H.M. Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays / H.M. Lala, G.D. Mills, K. Barratt // *J. Infect.* 2007. – Vol. 54. – P. 551–557.
17. [Stephens D.S.](#) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* / D.S. [Stephens](#), B. [Greenwood](#), P. [Brandtzaeg](#) // [Lancet.](#) – 2007. – Vol. 369, № 9580. – P. 2196–2210.

18. Александрова И.А. Практические подходы к лечению бактериальных менингитов / И.А. Александрова, В.Б. Белобородов, Ю.В. Лобзин // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т.52, №3. – С.3–21.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 305 с.
20. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.
21. Заявка 067336 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/04, А61В 5/00. Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, М.В. Резванцев, А.М. Алексеев; заявитель Федеральное государственное учреждение Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; пат. поверенный Н.А. Доброскок. - №2010146608/14(067336); заявл.16.11.2010, №2010146608. – 13 с.: ил.
22. [Lu C.H. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors](#) / C.H. Lu, C.R. [Huang](#), W.N. [Chang](#) // [Clin. Neurol. Neurosurg.](#) – 2002. – Vol. 104. – P. 352–358.
23. [Van de Beek D.](#) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis / D. Van de Beek, J. [de Gans J](#), [Spanjaard L.](#) // [N. Engl. J. Med.](#) – 2004. – Vol. 351, № 18. – P. 1849–1859.
24. Practice guidelines for acute bacterial meningitidis (except newborn and nosocomial meningitis) /17th Consensus Conference on anti-infective chemotherapy. - Paris, 2008. – 18 p. - [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.infectologie.com/site/medias/english/meningitiseuibis.org/>, свободный. – Загл. с экрана.
25. Иванов К.С. Менингококковая инфекция у лиц молодого возраста: Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.С. Иванов. – Л., 1982. – 30 с.
26. [Weisfelt M.](#) Community-acquired bacterial meningitis in older people / M. [Weisfelt](#), D. [van de Beek](#), L. [Spanjaard](#) // J. Am. Geriatr. Soc. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 628–629.
27. Hoen B. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors / B. Hoen, J.F. Viel, A. Gerard // Eur. J. Med. – 1993. – Vol. 2, № 1. – P.28–32.

28. Tunkel A.R. Cerebrospinal fluid shunt infections / A.R. [Tunkel](#), B.A. [Kaufman](#) // (eds.) G. L.Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin // Principles and Practice of Infectious Diseases; – 6th ed. – Philadelphia, 2005. – P. 1126–1132.
29. Weisfelt M. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients / M. [Weisfelt](#), J. de Gans, A. [van der Ende](#) et al. // [PLoS One](#). – 2010. – Vol . 5 (2). – e 9102. [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817003/?tool=pubmed/>, свободный. – Загл. с экрана.