

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Чернышева О. О. ¹,

Потемкина М. С. ¹,

Гаджикулиева М. М. ¹,

Давыдова И. В. ¹,

Смирнова Т. Ю. ²,

Партилтаева И. Ч. ²,

Шутько С. А. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

**THE ETIOLOGICAL PROFILE AND ALTERATIONS IN
CEREBROSPINAL FLUID CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH
BACTERIAL MENINGITIS**

Chernysheva O. O. ^a,

Potemkina M. S. ^a,

Gadzhikulieva M. M. ^a,

Davydova I. V. ^a,

Smirnova T. Yu. ^b,

Partilkhayeva I. Ch. ^b,

Shutko S. A. ^a

^aRussian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation.

^bClinical Hospital for Infectious Diseases No 2, Moscow, Russian Federation.

Резюме

На сегодняшний день бактериальные менингиты (БМ) остаются одной из жизнеугрожающих форм инфекционной патологии и характеризуются развитием летального исхода в 4-35% случаев заболевания. В настоящее время неблагоприятный клинический исход при бактериальных менингитах зачастую связан с развитием ряда специфических и неспецифических осложнений, таких как инфекционно-токсический шок (ИТШ), отек-набухание головного мозга, венитрикулит, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения, синус-тромбоз, ДВС-синдром, РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром), синдром системного воспалительного ответа, генерализации бактериальной инфекции и др. В клинической практике минимизации рисков возникновения жизнеугрожающих осложнений и летального исхода способствуют своевременная верификация возбудителя и назначение корректной антибактериальной терапии, а также адекватная оценка тяжести состояния и маршрутизация пациента. При этом, этиологическая структура бактериальных менингитов характеризуется крайне высокой изменчивостью в зависимости от географического региона, временного периода, возраста пациентов, иммунного статуса и т.д. За последние 25-30 лет на изменение спектра возбудителей менингитов также оказало влияние использование конъюгированных вакцин и широкое применение антибактериальной терапии. Целью работы были оценка этиологической структуры и изучение прогностического значения показателей спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ГБУЗ Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ за 2022-2023 гг. Выполнен ретроспективный анализ материалов историй болезней пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу №2 за 2022-2023 гг. Анализ данных осуществлялся посредством проектирования сценария с кластеризацией по

алгоритму k-means, построением OLAP-кубов в аналитической программе Loginom. В ходе исследования проанализированы материалы историй болезни 110 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет. При анализе спектра возбудителей бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов преобладала *Neisseria Meningitidis* (68,2%). Среди пациентов с менингококковым менингитом наиболее часто верифицированы сероварианты А (49,3%) и W 135 (33,3%). Наиболее выраженные изменения в ликворе с высокими показателями цитоза в сочетании с низким уровнем глюкозы наблюдались у пациентов с гнойным менингитом, вызванным *N. Meningitidis* серогруппы А. Совокупность высоких исходных показателей цитоза, белка, лактата в сочетании с D-димером в спинномозговой жидкости ассоциировалась с тяжелым течением заболевания, развитием специфических и жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: бактериальные менингиты, спинномозговая жидкость, *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, лактат, D-димер.

Abstract

Currently, bacterial meningitis (BM) remains a form of life-threatening infectious pathology, with a mortality rate ranging from 4% to 35% and poor prognosis often accompanied by diverse specific and non-specific complications, including infectious toxic shock, cerebral edema, ventricular inflammation, hydrocephalus, acute cerebrovascular accidents, venous sinus thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, respiratory distress syndrome (RDS) syndrome, inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and systemic inflammatory response syndrome. In clinical practice, the early identification of the causative microorganism and the implementation of proper antibiotic treatment, as well as a comprehensive assessment of the patient's status and management, are crucial for minimizing a risk of related severe complications and mortality. The BM etiology is characterized by a highly variable nature, contingent upon a multitude of factors such as geographic location, temporal context, patient age, immunological status, and other variables. Over the past two to three decades, advancements in conjugate vaccines and the use implementation of antibiotic treatment have brought about alterations in the spectrum of pathogens responsible for meningitis. The objective of this study was to delve into the etiological profile and prognostic implications of cerebrospinal fluid (CSF) parameters among patients with diagnosed meningitis admitted to the Neuroinfectious Diseases Division of the Infectious Clinical Hospital №2 (Moscow) between 2022 and 2023. A retrospective analysis of medical records of meningitis patients admitted to the Infectious Clinical Hospital №2 during 2022–2023 was conducted. The data were analyzed using the k-means clustering algorithm implemented in the Loginom analytics software to create a scenario, as well as OLAP cubes. The study involved the analysis of medical records for 110 patients aged 18-89 years old. Among the BM pathogens identified, *Neisseria meningitidis* emerged as the most prevalent in this patient cohort, accounting for 68.2% of cases. Within the group of meningococcal meningitis cases, serovariants A and W135 were

the most frequently detected, accounting for 49.3% and 33.3%, respectively. Significant alterations in cerebrospinal fluid parameters, characterized by elevated cell counts and lowered glucose levels, were observed among patients with purulent meningitis resulting from serogroup A *Neisseria meningitidis* infections. A combination of elevated baseline cell level along with high concentrations of proteins, and lactate, coupled with the presence of D-dimer in cerebrospinal fluid, has been associated with a severe disease progression and the emergence of critical and life-threatening sequelae.

Keywords: bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, lactate, D-dimer.

1 Введение

Бактериальный менингит (БМ) является одним из жизнеугрожающих инфекционных состояний с возможным развитием летального исхода [1, 2]. При использовании современных методов лечения число летальных исходов составляет от 4% до 35-50% [2]. Неблагоприятный клинический исход при БМ зачастую связан с развитием специфических и неспецифических осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, отек-набухание головного мозга, венитрикулит, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения, синус-тромбоз, ДВС-и РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром) и др. [2-4]. В клинической практике к минимизации рисков возникновения жизнеугрожающих осложнений и летального исхода относят своевременную верификацию возбудителя и назначение антибактериальной терапии, адекватную оценку тяжести состояния, маршрутизацию пациента. [2, 3]. При этом, спектр возбудителей БМ крайне вариабелен и зависит от возрастной группы, географического региона, а также характеризуется высокой динамичностью в различные временные периоды [3]. За последние 25-30 лет на изменение спектра возбудителей менингитов оказало влияние использование конъюгированных вакцин [5-7], а также широкое применение антибактериальной терапии [8].

Цель: Оценка этиологической структуры и показателей спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ за 2022-2023 гг.

2 Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ материалов историй болезней пациентов 110 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет (средний возраст 39,5 ($\pm 14,5$) лет) с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ИКБ №2 за 2022-2023 гг. Из них 61,8% (n=68) мужчины, 38,2% (n=42) – женщины. Критериями включения в исследование

30 являлось лабораторное подтверждение бактериального менингита
31 (установление возбудителя и/или выявление характерных изменений
32 ликвора). К критериям исключения относили ВИЧ-инфекцию, врожденный
33 иммунный дефицит, аутоиммунные и онкологические заболевания, прием
34 глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов. У 80% (n=88)
35 пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания, у 20% (n=22) – средней
36 степени тяжести.

37 В ходе исследования учитывались данные лабораторного анализа
38 ликвора, полученные при поступлении в стационар: цитоз (клеток/мл),
39 нейтрофилы (%), лимфоциты (%), моноциты (%), белок (г/л), глюкоза
40 (ммоль/л), хлориды (ммоль/л), лактат (ммоль/л), D-димер (нг/мл).
41 Верификация возбудителя осуществлялась посредством проведения
42 микробиологического и ПЦР исследований (*N. meningitidis*, *St. spp*, *St. aureus*,
43 *Str. Agalactica*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *M. Tuberculosis complex*, *Str.*
44 *Pneumoniae*, *P. aeruginosa*).

45 Обработка и визуализация данных проводилась посредством
46 проектирования сценария и построения OLAP-кубов в аналитической
47 платформе Loginom 7.1.5. Для поиска взаимосвязи между выраженностью
48 изменений показателей СМЖ и клиническим прогнозом (тяжесть течения
49 заболевания, частота развития осложнений) использовалась кластеризация
50 массива данных по алгоритму k-means (k-средних) в аналитической платформе
51 Loginom 7.1.5. В процессе кластеризации по алгоритму k-means (или k-
52 средних) осуществляется подразделение всего числа наблюдений на заранее
53 заданное число кластеров (групп). При этом каждое наблюдение относится к
54 тому кластеру, к центру (центроиду) которого по совокупности учитываемых
55 признаков оно ближе всего, что позволяет обнаружить и выделить естественно
56 существующие группы в большом массиве данных. В качестве характеристик
57 при кластеризации учитывались средние показатели (Me) ликвора: цитоз
58 (клеток/мл), белок (г/л), глюкоза (ммоль/л), хлориды (ммоль/л), лактат

59 (мМоль/л), D-димер (нг/мл). Статистическая обработка данных
60 осуществлялась с использованием Logitом 7.1.5 и MS Excel 2019. Для оценки
61 статистической значимости использовался критерий Мана-Уитли.
62 Достоверными считали результаты, соответствующие значениям $p < 0,01$ и
63 $p < 0,05$.

64 **Результаты. I Анализ спектра возбудителей бактериальных**
65 **менингитов**

66 При анализе этиологической структуры было выявлено, что в
67 преобладающем числе случаев (68,2%, $n=75$) возбудителем менингита
68 являлась *Neisseria Meningitidis*. У 8,2% ($n=9$) пациентов выявлен *Streptococcus*
69 *pneumoniae*, в 5,5% ($n=6$) идентифицирована *Listeria monocytogenes*. В 4,5%
70 ($n=5$) случаев причиной менингита являлся *Staphylococcus aureus*. В
71 исследуемой когорте пациентов всего на долю менингитов, вызванных
72 *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia*
73 *Coli* и *Streptococcus группы B* приходилось 4,5%. Диагностирован единичный
74 случай (0,9%, $n=1$) менингита, ассоциированного со смешанной микрофлорой
75 (*Streptococcus группы G* и *Listeria Monocytogenes*). У 8,2% ($n=9$) клиническая
76 картина и лабораторные показатели СМЖ соответствовали гнойному
77 менингиту, однако возбудитель не идентифицирован. В ходе изучения группы
78 пациентов с менингококковым менингитом было установлено, что серогруппа
79 *A N. Meningitidis* идентифицирована у 49,3% ($n=37$) пациентов, *N. Meningitidis*
80 *серогруппа B* у 4% ($n=3$) и *N. Meningitidis серогруппа W135* у 33,3% ($n=25$)
81 госпитализированных. В остальных случаях – 13,4% ($n=10$) – серогруппа
82 менингококка не идентифицирован (табл. 1).

83 **II Анализ возрастных показателей, тяжести течения болезни и**
84 **изменений в ликворе у пациентов с бактериальными менингитами в**
85 **зависимости от возбудителя**

86 Дальнейший анализ демографических показателей, клинического
87 прогноза и лабораторных изменений СМЖ проводился отдельно для каждой

88 из групп пациентов с различными возбудителями. Ввиду малого числа
89 пациентов ($n < 3$) с менингитами, вызванными *Acinetobacter baumannii*,
90 *Enterococcus faecium*, *Escherihia Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus*
91 *группы B*, смешанной флорой (*Str. группы G* и *L. Monocytogenes*),
92 статистический анализ в этих группах не проводился.

93 **Пациенты с менингитом, вызванным *N. Meningitidis*.** В группе
94 пациентов с *N. Meningitidis серогруппы A* средний возраст составил 31 год (± 10
95 лет, от 18 до 68 лет). В 81% ($n=30$) случаев наблюдалось тяжелое течение
96 заболевания, в 19% ($n=3$) – средней степени тяжести. По усредненным
97 показателям СМЖ: цитоз 6826 клеток/мл, нейтрофилы 98%, лимфоциты 1%,
98 моноциты 1%, белок 5,57 г/л, глюкоза 0,05 мМоль/л, хлориды 114 мМоль/л,
99 лактат 14,58 мМоль/л, D-димер 3140 нг/мл. У пациентов с менингококковым
100 менингитом, вызванным *N. Meningitidis серогруппы B* средний возраст
101 составил 69 (± 3 лет, от 22 до 72 лет) лет, у всех пациентов наблюдалось
102 тяжелое течение заболевания. Ввиду малого числа пациентов в данной группе
103 ($n=3$) оценка изменений ликвора не проводилась. В случае менингита,
104 вызванного серогруппой W135, средний возраст составил 31 год (± 6 лет, от 19
105 до 89 лет). У 16% ($n=4$) пациентов этой группы наблюдалась среднетяжелая
106 форма болезни, у 84% ($n=21$) – тяжелое течение с летальным исходом в 1
107 случае. При анализе показателей ликвора: цитоз 4522 клеток/мл, нейтрофилы
108 98%, лимфоциты 2%, моноциты 0%, белок 3,61 г/л, глюкоза 1,2 мМоль/л,
109 хлориды 116,8 мМоль/л, лактат 14,95 мМоль/л, D-димер 2680 нг/мл. Среди
110 пациентов с неидентифицированным типом *N. Meningitidis* средний возраст
111 составил 45 лет (± 12 лет, от 21 до 65 лет). Тяжелое течение менингококковой
112 инфекции было выявлено у 80% ($n=8$) пациентов, средней степени тяжести - у
113 20% ($n=2$). По показателям ликвора: цитоз 4003 клеток/мл, нейтрофилы 98%,
114 лимфоциты 1,5%, моноциты 0%, белок 4,3 г/л, глюкоза 2,8 мМоль/л, хлориды
115 118,5 мМоль/л, лактат 12,4 мМоль/л, D-димер 2215 нг/мл.

116 **Пациенты с менингитом, вызванным *Str. pneumoniae*.** Средний
117 возраст пациентов с пневмококковым менингитом составил 56 лет (± 13 лет, от
118 23 до 72 лет). В 88,9% (n=8) случаев наблюдалось тяжелое течение
119 заболевания, в 11,1% (n=1) – средняя степень тяжести. Показатели ликвора:
120 цитоз 4080 клеток/мл, нейтрофилы 97%, лимфоциты 3%, моноциты 0%, белок
121 4,45 г/л, глюкоза 0,44 ммоль/л, хлориды 114 ммоль/л, лактат 14,7 ммоль/л,
122 D-димер 4440 нг/мл.

123 **Пациенты с менингитом, вызванным *St. aureus*.** В группе пациентов
124 с менингитом, вызванным *Staphylococcus aureus*, средний возраст составил 63
125 года (± 6 лет, от 31 до 69 лет). У 60% (n=3) пациентов наблюдалось тяжелое
126 течение заболевания, у 40% (n=2) – средняя степень тяжести. По показателям
127 ликвора: цитоз 869 клеток/мл, нейтрофилы 96%, лимфоциты 4%, моноциты
128 0%, белок 1,25 г/л, глюкоза 1,4 ммоль/л, хлориды 120 ммоль/л, лактат 2,2
129 ммоль/л, D-димер 1670 нг/мл.

130 **Пациенты с менингитом, вызванным *L. monocytogenes*.** Средний
131 возраст пациентов с листериозным менингитом составил 60 лет ($\pm 12,5$ лет, от
132 24 до 75 лет). У 83,3% (n=5) пациентов наблюдалось тяжелое течение
133 заболевания, у 16,7% (n=1) – средняя степень тяжести. В данной группе были
134 выявлены следующие показатели: цитоз 475 клеток/мл, нейтрофилы 49,5%,
135 лимфоциты 50%, моноциты 0,5%, белок 3,07 г/л, глюкоза 2,13 ммоль/л,
136 хлориды 117,5 ммоль/л, лактат 3,99 ммоль/л, D-димер 2870 нг/мл.

137 При сравнении выраженности изменений показателей СМЖ у пациентов
138 с различными возбудителями менингита выявлено, что в группах с *N.*
139 *Meningitidis* серогруппы А и неидентифицированным серовариантом
140 менингококка уровень цитоза был достоверно выше, чем у пациентов с *L.*
141 *Monocytogenes* ($p < 0,01$). В случае менингита, вызванного *N. Meningitidis*
142 серогруппой А, общий цитоз также был достоверно выше по сравнению с
143 группой пациентов со *St. aureus* ($p < 0,01$). При этом в группах пациентов с
144 менингококковым (все сероварианты) и пневмококковым менингитами

145 наблюдался сопоставимо высокий уровень цитоза (статистически значимых
146 различий не получено, $p > 0,05$). Также, в случае *N. Meningitidis* серогруппы А
147 наблюдалась достоверно более низкая концентрация глюкозы в ликворе по
148 сравнению с неидентифицированным серовариантом *N. Meningitidis* ($p < 0,01$),
149 *N. Meningitidis* серогруппы W135 ($p < 0,05$), *L. Monocytogenes* ($p < 0,01$) и
150 *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$) (рис. 1). При анализе других показателей
151 ликвора у пациентов с менингитами различной этиологии статистически
152 значимых различий не выявлено.

153 **III Оценка взаимосвязи между показателями ликвора и тяжестью** 154 **течения заболевания**

155 Учитывая наличие статистически значимых различий по лабораторным
156 показателям спинномозговой жидкости, был проведен поиск ассоциаций
157 между выраженностью изменений ликвора и тяжестью течения
158 бактериального менингита. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми
159 позициями выполнена кластеризация всей когорты пациентов по алгоритму k-
160 means. В исходе данного алгоритма методом машинного обучения были
161 выделены две естественно существующих группы (кластера), отличающиеся
162 по степени выраженности изменений в СМЖ (рис. 2).

163 К I кластеру было отнесено 27 пациентов со следующими показателями
164 ликвора (Me): цитоз 25000 клеток/мл, белок 5,71 г/л, глюкоза 0,1 ммоль/л,
165 хлориды 114 ммоль/л, лактат 18,5 ммоль/л, D-димер 3530 нг/мл. В 96,3%
166 случаев бактериальных менингитов I кластера наблюдалось тяжелое течение
167 заболевания, у 3,7% пациентов - средняя степень тяжести. При оценке частоты
168 возникновения осложнений в указанной группе пациентов обращало на себя
169 внимание развитие отека-набухания головного мозга у 81,5% пациентов,
170 синдрома системного воспалительного ответа – 44,4%, инфекционно-
171 аллергического артрита - 18,5%, инфекционно-токсического шока – 7,4%,
172 вентрикулита в 7,4% случаев, пареза голосовых связок – 7,4%, полиорганной

173 недостаточности у 3,7% пациентов и полинейропатии у 3,7% пациентов (рис.
174 3).

175 Ко II кластеру было отнесено 83 пациента с показателями СМЖ (Ме):
176 цитоз 1780 клеток/мл, белок 3,47 г/л, глюкоза 1,31 ммоль/л, хлориды 118
177 ммоль/л, лактат 6,34 ммоль/л, D-димер 2040 нг/мл. Тяжелое течение
178 заболевания отмечалось у 75,9% пациентов, в 24,1% случаев – средней степени
179 тяжести. При анализе частоты развития осложнений выявлено, что отек-
180 набухание головного мозга наблюдался у 25,3% пациентов, синдром
181 системного воспалительного ответа в 16,9% случаев, развитие инфекционно-
182 аллергического артрита у 14,5%, инфекционно-токсического шока – 2,4%,
183 полиорганной недостаточности - 1,2%, венитрикулита у 1,2% пациентов и
184 мозжечковой атаксии в 1,2% случаев (рис. 4).

185 При проведении статистического анализа различий в показателях
186 ликвора у пациентов сформированных кластеров в I кластере был выявлен
187 достоверно более высокий уровень цитоза ($p < 0,01$), белка ($p < 0,05$) (рис. 4а),
188 лактата ($p < 0,01$) и D-димера ($p < 0,05$) по сравнению со II кластером (рис. 4б).
189 Для других показателей ликвора статистически значимых различий не было
190 получено.

191 3 Обсуждение

192 По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее
193 распространенными возбудителями бактериальных менингитов являются *N.*
194 *meningitidis*, *Str. Pneumoniae*, *H. influenzae* и *Str. agalactiae*. При этом, в США
195 преобладающее число БМ обусловлено пневмококковой инфекцией [9]. На
196 территории Российской Федерации (за 2010-2022 гг) основная доля
197 бактериальных менингитов обусловлена *N. Meningitidis* (55%), *Str. Pneumoniae*
198 (23%) и *H. Influenzae* (6%) [10]. В то же время, в исследуемой когорте
199 пациентов обращает на себя внимание преобладание бактериального
200 менингита, вызванного *N. Meningitidis* (68,2%), при значительно меньшей
201 частоте встречаемости пневмококка (8,2%), единичном случае *Str. agalactiae*

202 и отсутствии пациентов с менингитом, вызванным *H. influenzae*. Следует
203 отметить, что менингококковый менингит наблюдался у пациентов более
204 молодого возраста (средний возраст 31 год) по сравнению с другими
205 возбудителями. Также, по сравнению с ранее проведенными
206 эпидемиологическими исследованиями [10, 11], в исследуемой группе
207 пациентов отмечается значительное преобладание серогруппы W135 *N.*
208 *Meningitidis*. Для менингита, вызванного *N. Meningitidis* W135, было
209 характерно распространение у пациентов всех возрастных групп (от 19 до 89
210 лет) и более высокая частота тяжелого течения заболевания (84%) по
211 сравнению с другими серогруппами менингококка.

212 Поскольку 76,4% бактериальных менингитов в исследуемой когорте
213 пациентов было обусловлено *N. meningitidis*, *Str. Pneumoniae* стартовой
214 антибактериальной терапией (в соответствии с действующими клиническими
215 рекомендациями) следует отдавать предпочтение цефалоспорином III
216 поколения.

217 Следует отметить, что для наиболее распространенных серогрупп
218 менингококка (MenA, MenW135) в исследуемой когорте пациентов
219 существует вакцинопрофилактика. За последние годы применение
220 конъюгированных вакцин позволило значительно сократить заболеваемость
221 менингококковой инфекцией в ряде стран [9]. Вероятно, увеличение охвата
222 вакцинацией против MenA, MenC, MenW135 и MenY населения РФ, а также
223 внедрение в клиническую практику вакцинацию против MenB позволит
224 значительно сократить число новых случаев менингита, вызванного *N.*
225 *Meningitidis*.

226 Обращает на себя внимание выявленная ассоциация между тяжелым
227 течением заболевания с высокой частотой развития жизнеугрожающих
228 состояний и показателями цитоза, белка, лактата и D-димера в
229 спинномозговой жидкости. По данным Mahsa Abassi с соавт. при изучении
230 прогностической роли исходной концентрации лактата в СМЖ у пациентов с

231 криптококковым менингитом, было показано, что высокая концентрация
232 лактата коррелировала с более вероятным развитием судорожного синдрома,
233 изменениями психоневрологического статуса и летального исхода [12]. Также,
234 в отечественных исследованиях концентрация лактата и Д-димера в СМЖ
235 рассматривалась в качестве критерия дифференциальной диагностики
236 бактериальных менингитов, а динамика данных показателей коррелировала с
237 эффективностью проводимой антибактериальной терапии [13]. Поскольку
238 лактат СМЖ является продуктом метаболизма бактерий и
239 иммунокомпетентных клеток, а Д-димер образуется в процессе фибринолиза
240 воспалительного экссудата, совокупность данных параметров СМЖ может
241 свидетельствовать о выраженности инфекционно-воспалительного процесса в
242 головном мозге [13]. Тем не менее, в исследовании Matsuki Y с соавт. с
243 неблагоприятным исходом бактериального менингита коррелировало,
244 напротив, более низкое значение цитоза СМЖ [14].

245 По результатам поиска в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science,
246 Google Scholar, в ранее проведенных зарубежных и отечественных
247 исследованиях информация о концентрации лактата, D-димера и уровня
248 цитоза в СМЖ носила преимущественно описательный характер, в работах не
249 описывали исследования прогностической значимости исходного содержания
250 цитоза, белка, лактата и D-димера у пациентов с бактериальными менингитами
251 [13, 15, 16]. Таким образом, дальнейшее изучение прогностической
252 значимости цитоза, белка, лактата и D-димера СМЖ у пациентов с
253 бактериальными менингитами представляет значительный интерес.

254 4 Выводы

255 В этиологической структуре бактериальных менингитов в исследуемой
256 когорте пациентов за 2022-2023 гг. преобладала *N. Meningitidis* (68,2%). Среди
257 пациентов с менингококковым менингитом наиболее часто верифицированы
258 серогруппы А (49,4%) и W135 (33,3%). Наиболее выраженные изменения в
259 ликворе с высокими показателями цитоза в сочетании с низким уровнем

260 глюкозы наблюдались у пациентов с гнойным менингитом, вызванным *N.*
261 *Meningitidis* серогруппы *A*. Совокупность высоких исходных показателей
262 цитоза, белка, лактата в сочетании с D-димером в СМЖ ассоциировалась с
263 тяжелым течением заболевания, развитием специфических и
264 жизнеугрожающих осложнений.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Спектр возбудителей у пациентов с бактериальными менингитами, (n=110).

Table 1. The spectrum of pathogens detected in patients with bacterial meningitis, (n=110).

Возбудитель Pathogen	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %
<i>Neisseria Meningitidis</i>	68,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,9
<i>Enterococcus faecium</i>	0,9
<i>Escherihia Coli</i>	0,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,9
<i>Streptococcus группы B</i>	0,9
<i>Streptococcus группы G и L. Monocytogenes</i>	0,9
Возбудитель не идентифицирован	8,2
Серогруппы <i>N. meningitidis</i> в группе пациентов с менингококковым менингитом The serogroups of <i>Neisseria meningitidis</i> among patients with meningococcal meningitis	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %
<i>Neisseria Meningitidis</i> серогруппа А	49,3
<i>Neisseria Meningitidis</i> серогруппа W135	33,3
<i>Neisseria Meningitidis</i> серогруппа В	4,0

Серогруппа не идентифицирована The serogroup has not been identified	13,4
---	------

РИСУНКИ

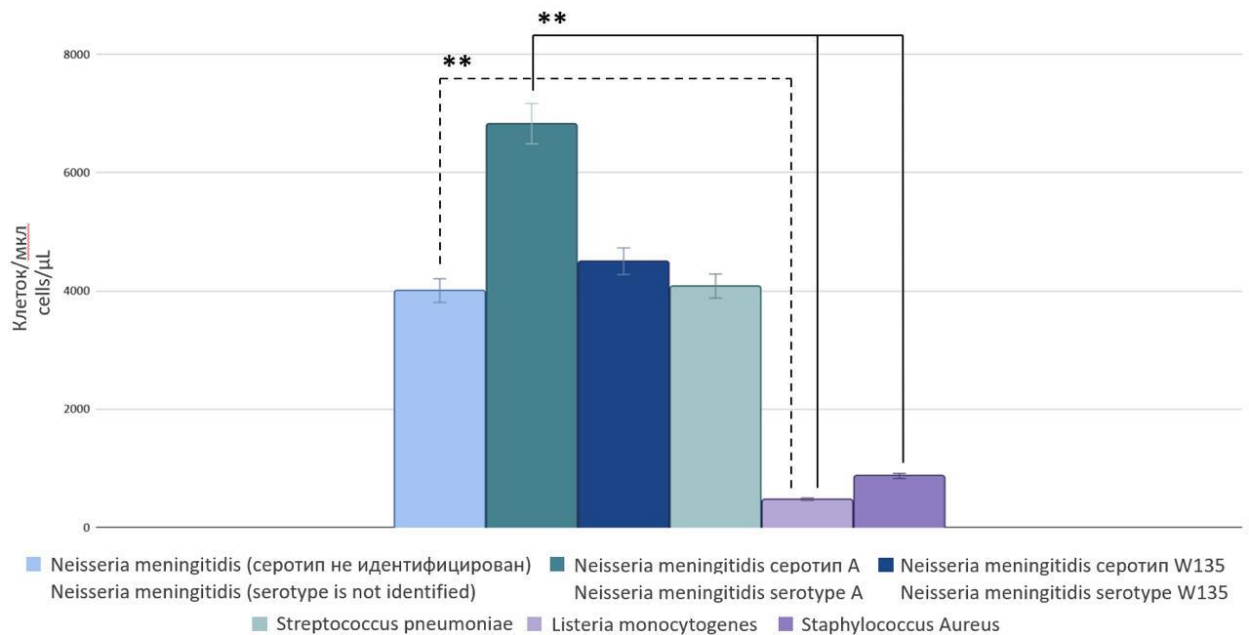
Рис. 1. Изменения показателей ликвора при различных возбудителях.

Fig. 1. The alterations in cerebrospinal fluid characteristics in response to diverse pathogenic agents.

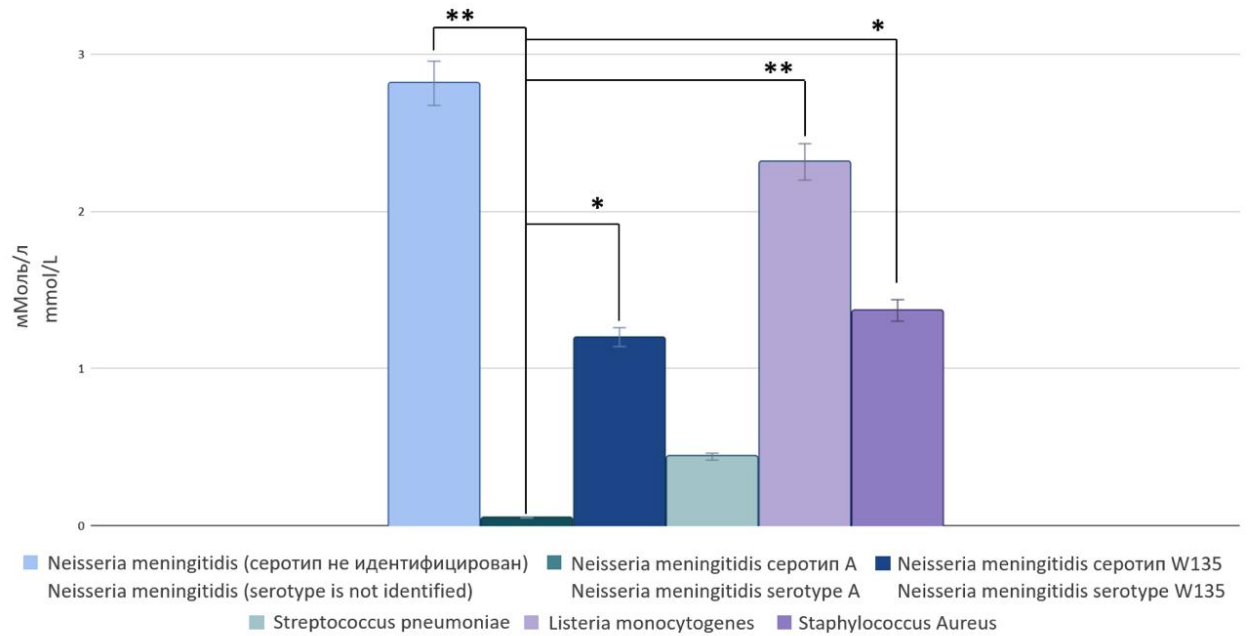
(А – общий цитоз (клеток/мл), Б – концентрация глюкозы (ммоль/л))

(A - total cytosis (cells/ml), B - glucose concentration (mmol/l))

А)



Б)



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Note: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$

Рис. 2. Кластеризация пациентов с бактериальными менингитами.

Fig. 2. Clustering of patients with bacterial meningitis.

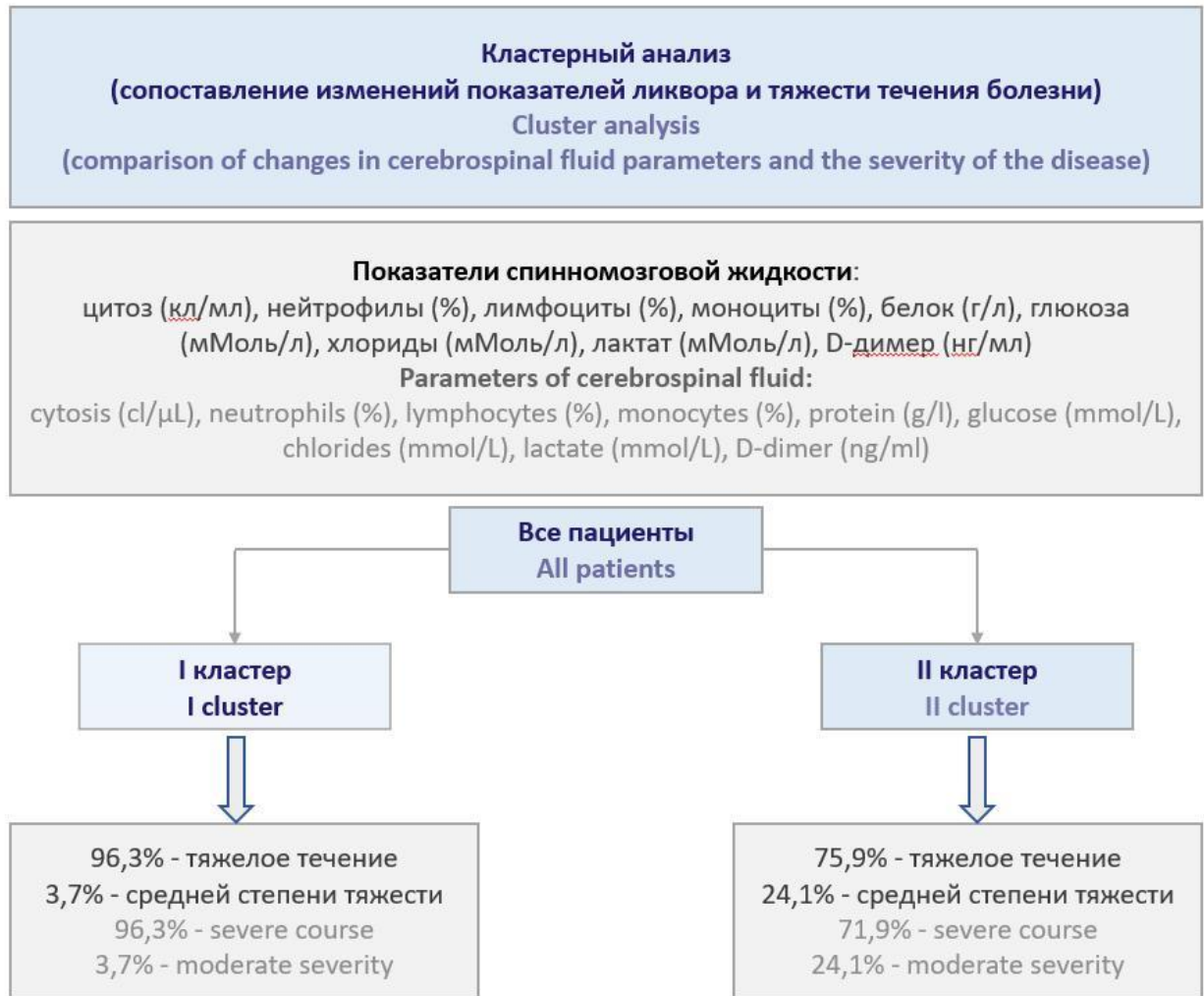


Рис. 3. Частота развития осложнений у пациентов I и II кластеров.

Figure 3. The incidence of complications in patients from clusters I and II.

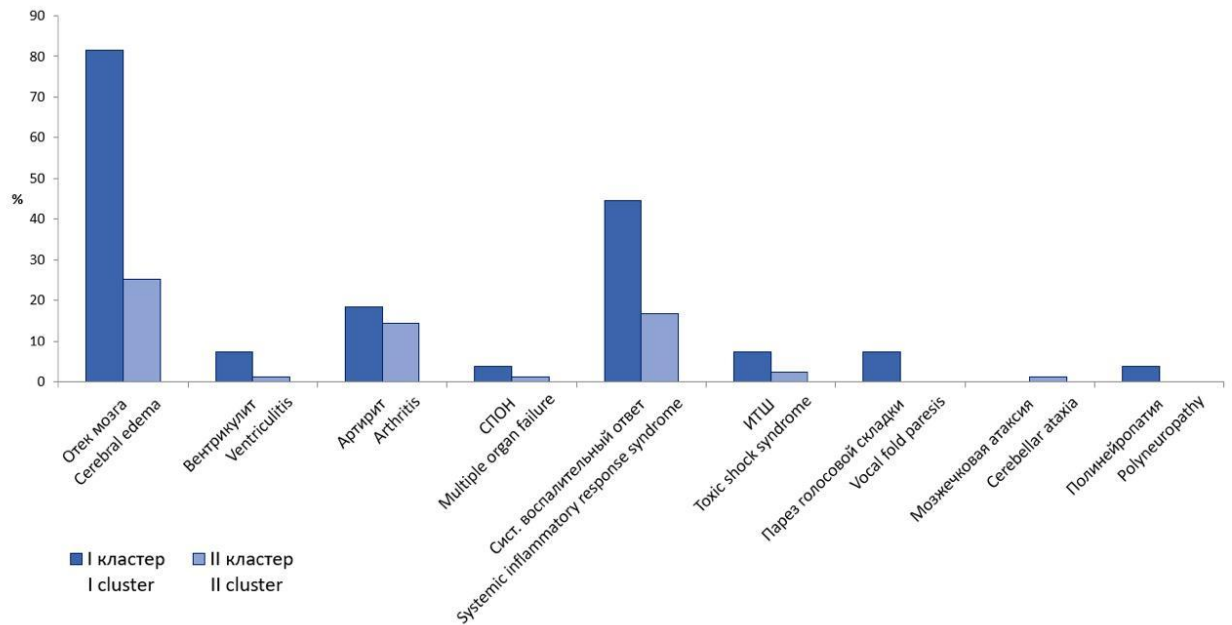


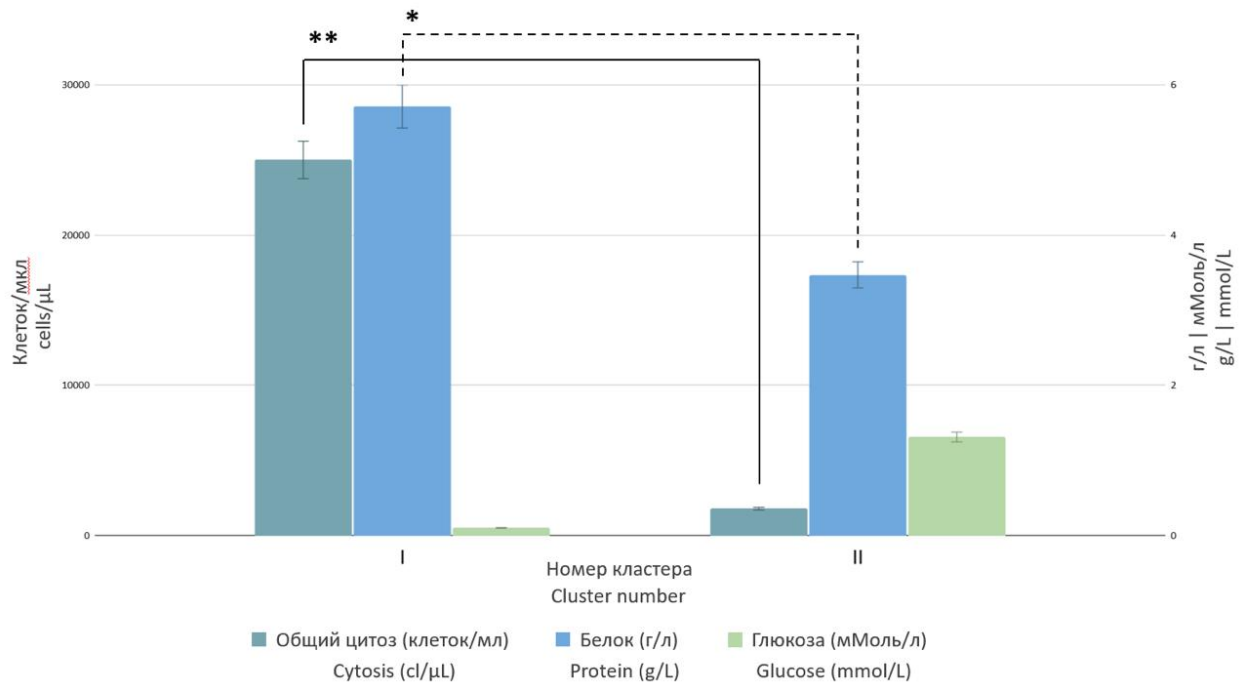
Рис. 4. Изменения показателей ликвора у пациентов I и II кластеров.

Fig. 4. The alterations in cerebrospinal fluid characteristics in individuals from clusters I and II.

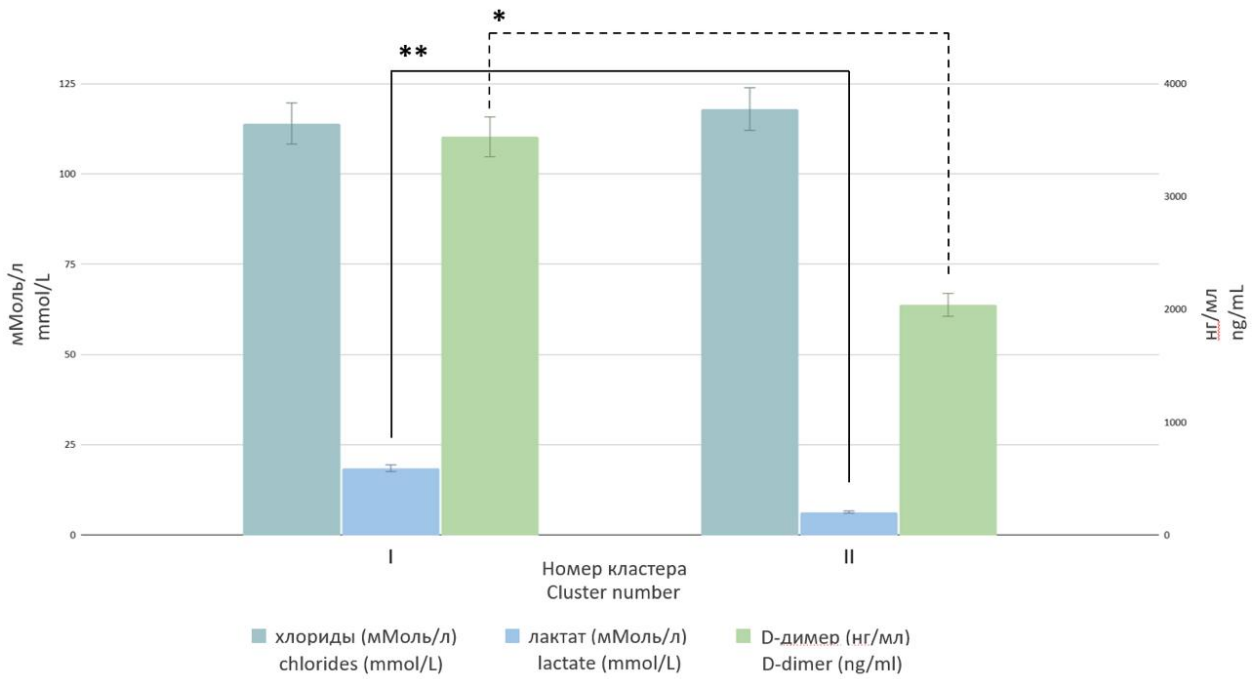
(А – общий цитоз (клеток/мл), белок (г/л), глюкоза (ммоль/л); Б – хлориды (ммоль/л), лактат (ммоль/л), D-димер (нг/мл)

(A - total cytos (cells/ml), protein (g/L), glucose (mmol/L); B - chlorides (mmol/L), lactate (mmol/L), D-dimer (ng/mL)

А)



Б)



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Note: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ольга Олеговна Чернышева – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, Российская Федерация;

адрес: 125414, г. Москва, ул. Клинская, д. 3, кв. 120;

телефон: 8(915)219-65-82;

ORCID: 0000-0003-4712-1240;

e-mail: chernishevaoo@mail.ru

Olga O. Chernysheva, resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»;

Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation;

address: 125414, Moscow, Klinskaya str., 3, sq. 120;

telephone: 8(915)219-65-82;

ORCID: 0000-0003-4712-1240;

e-mail: chernishevaoo@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Потемкина Мария Сергеевна – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

ORCID: [0009-0007-0342-377X](https://orcid.org/0009-0007-0342-377X)

Maria S. Potemkina, resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»

ORCID: [0009-0007-0342-377X](https://orcid.org/0009-0007-0342-377X)

Гаджикулиева Мадина Маратовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0002-0510-5050

Madina M. Gadzhikulieva, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»

ORCID: 0000-0002-0510-5050

Давыдова Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

ORCID: [0000-0003-1457-485X](https://orcid.org/0000-0003-1457-485X)

Irina V. Davydova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»

ORCID: [0000-0003-1457-485X](https://orcid.org/0000-0003-1457-485X)

Смирнова Татьяна Юрьевна – заведующий 3-м инфекционным отделением ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ, врач-инфекционист высшей квалификационной категории.

Tatyana Yu. Smirnova, infectious diseases specialist at Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2 in Moscow.

Партилкаева Ирина Чингисовна – врач-инфекционист 3-го инфекционного отделения ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ.

Irina Ch. Partilkhayeva, infectious diseases specialist at Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2 in Moscow.

Шутко Светлана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0003-4670-5818

Svetlana A. Shutko, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine».

ORCID: 0000-0003-4670-5818

Блок 3. Метаданные статьи

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

THE ETIOLOGICAL PROFILE AND ALTERATIONS IN CEREBROSPINAL
FLUID CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИКВОРА ПРИ МЕНИНГИТАХ

ALTERATIONS OF CEREBROSPINAL FLUID DURING MENINGITIS

Ключевые слова: бактериальные менингиты, спинномозговая жидкость, *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, лактат, Д-димер.

Keywords: bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, lactate, D-dimer.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 9,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 4.

19.10.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
-------------------------------	--	---	--

<p>1</p>	<p>Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Чернышев Д.В., Коваленко Т.М., Молотилова Т.Н., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Свистунова Т.С., Беликова Е.В., Байкова Л.Б., Смирнова Т.Ю., Сафонова А.П. Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах. Лечащий врач. 2015. №11. С. 29.</p>	<p>Nagibina M.V., Vengerov Y.Y., Chernyshev D.V., Kovalenko T.M., Molotilova T.N., Mikhailinova E.P., Razdobarina S.E., Svistunova T.S., Belikova E.V., Baikova L.B., Smirnova T.Y., Safonova A.P. A comprehensive study of the cerebrospinal fluid in bacterial purulent meningitis. The Lechaschi Vrach Journal, 2015, no. 11, p. 29</p>	<p>https://www.lvrach.ru/2015/11/15436334?ysclid=m1o2jeary0264257336</p>
----------	---	--	--

2	<p>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. 2023. С. 212-214.</p>	<p>Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report, 2023, pp. 212-214.</p>	<p>https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076&ysclid=m1o2xxwu15772284956</p>
---	---	--	--

3	<p>Abassi M., Bangdiwala A.S., Nuwagira E., Kandole Tadeo K., Okirwoth M., Williams D.A., Mpoza E., Tugume L., Ssebambulidde K., Huppler Hullsiek K., Musubire A.K., Muzoora C., Rhein J., Meya D.B., Boulware D.R. Cerebrospinal Fluid Lactate as a Prognostic Marker of Disease Severity and Mortality in Cryptococcal Meningitis. <i>Clinical Infectious Diseases</i>, 2021, Vol. 73, no. 9, pp. e3077-e3082.</p>	<p>Abassi M., Bangdiwala A.S., Nuwagira E., Kandole Tadeo K., Okirwoth M., Williams D.A., Mpoza E., Tugume L., Ssebambulidde K., Huppler Hullsiek K., Musubire A.K., Muzoora C., Rhein J., Meya D.B., Boulware D.R. Cerebrospinal Fluid Lactate as a Prognostic Marker of Disease Severity and Mortality in Cryptococcal Meningitis. <i>Clinical Infectious Diseases</i>, 2021, Vol. 73, no. 9, pp. e3077-e3082.</p>	<p>https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e3077/6009074 [10.1093/cid/ciaa1749]</p>
---	--	--	---

4	<p>Acevedo R., Bai X., Borrow R., Caugant D.A., Carlos J., Ceyhan M., Christensen H., Climent Y., De Wals P., Dinleyici E.C., Echaniz-Aviles G., Hakawi A., Kamiya H., Karachaliou A., Lucidarme J., Meiring S., Mironov K., Sáfadi M.A.P., Shao Z., Smith V., Steffen R., Stenmark B., Taha M.-K., Trotter C., Vázquez J.A., Zhu B. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. Expert review of vaccines, 2019. Vol. 18, no. 1, pp. 15–30.</p>	<p>Acevedo R., Bai X., Borrow R., Caugant D.A., Carlos J., Ceyhan M., Christensen H., Climent Y., De Wals P., Dinleyici E.C., Echaniz-Aviles G., Hakawi A., Kamiya H., Karachaliou A., Lucidarme J., Meiring S., Mironov K., Sáfadi M.A.P., Shao Z., Smith V., Steffen R., Stenmark B., Taha M.-K., Trotter C., Vázquez J.A., Zhu B. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. Expert review of vaccines, 2019. Vol. 18, no. 1, pp. 15–30.</p>	<p>https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2019.1557520 [10.1080/14760584.2019.1557520]</p>
---	--	--	---

5	<p>Chekrouni N, Kroon M, Drost EHGM, van Soest TM, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D. Characteristics and prognostic factors of bacterial meningitis in the intensive care unit: a prospective nationwide cohort study. <i>Annals of Intensive Care</i>, 2023, Vol. 13, no. 1, p. 124.</p>	<p>Chekrouni N, Kroon M, Drost EHGM, van Soest TM, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D. Characteristics and prognostic factors of bacterial meningitis in the intensive care unit: a prospective nationwide cohort study. <i>Annals of Intensive Care</i>, 2023, Vol. 13, no. 1, p. 124.</p>	<p>https://link.springer.com/article/10.1186/s13613-023-01218-6 [10.1186/s13613-023-01218-6]</p>
---	--	--	---

6	<p>Hasperhoven G.F., Al-Nasiry S., Bekker V., Villamor E., Kramer B. W.W. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and metaanalysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2020, Vol. 127, no. 6, pp. 680–691.</p>	<p>Hasperhoven G.F., Al-Nasiry S., Bekker V., Villamor E., Kramer B. W.W. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and metaanalysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2020, Vol. 127, no. 6, pp. 680–691.</p>	<p>https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.16085 [10.1111/1471-0528.16116.]</p>
---	--	--	---

7	Matsuki Y, Oda T, Fukao E, Sugiura A, Yokozawa T, Honma Y. Prognostic Factors for Japanese Adults With Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis: A Retrospective Study. Cureus, 2024, Vol. 16, no. 4, p. e57642.	Matsuki Y, Oda T, Fukao E, Sugiura A, Yokozawa T, Honma Y. Prognostic Factors for Japanese Adults With Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis: A Retrospective Study. Cureus, 2024, Vol. 16, no. 4, p. e57642.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11070060/ [10.7759/cureus.57642]
---	---	---	---

8	<p>Oligbu G., Collins S., Djennad A., Sheppard C.L., Fry N.K., Andrews N.J., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000– June 30, 2016. <i>Emerging infectious diseases</i>, 2019, Vol. 25, no. 9, pp. 1708–1718.</p>	<p>Oligbu G., Collins S., Djennad A., Sheppard C.L., Fry N.K., Andrews N.J., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000– June 30, 2016. <i>Emerging infectious diseases</i>, 2019, Vol. 25, no. 9, pp. 1708–1718.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6711218/ [10.3201/eid2509.180747]</p>
---	---	---	---

9	<p>Pardo de Santayana C., Tin Tin Htar M., Findlow J., Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. <i>Epidemiology & Infection</i>, 2023, Vol. 151, p. e57.</p>	<p>Pardo de Santayana C., Tin Tin Htar M., Findlow J., Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. <i>Epidemiology & Infection</i>, 2023, Vol. 151, p. e57.</p>	<p>https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/epidemiology-of-invasive-meningococcal-disease-worldwide-from-20102019-a-literature-review/4E7075C191423B51678ACFBC92049939 [10.1017/S0950268823000328]</p>
---	---	---	--

10	Sharew A., Bodilsen J., Hansen B.R., Nielsen H., Brandt C.T. The cause of death in bacterial meningitis. BMC infectious diseases, 2020, Vol. 20, pp. 182-187.	Sharew A., Bodilsen J., Hansen B.R., Nielsen H., Brandt C.T. The cause of death in bacterial meningitis. BMC infectious diseases, 2020, Vol. 20, pp. 182-187.	https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-020-4899-x [10.1186/s12879-020-4899-x]
11	Subbarao S., Ribeiro S., Campbell H., Okike I., Ramsay M. E., Ladhani S.N. Trends in laboratory-confirmed bacterial meningitis (2012-2019): national observational study, England. The Lancet Regional Health–Europe, 2023, Vol. 32, p. 100692	Subbarao S., Ribeiro S., Campbell H., Okike I., Ramsay M. E., Ladhani S.N. Trends in laboratory-confirmed bacterial meningitis (2012-2019): national observational study, England. The Lancet Regional Health–Europe, 2023, Vol. 32, p. 100692	https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(23)00111-4/fulltext [10.1016/j.lanep.2023.100692]

12	<p>Syrogianopoulos G.A., Michoula A.N., Grivea I.N. Global Epidemiology of Vaccine-preventable Bacterial Meningitis. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2022, Vol. 41, no. 12, pp. e525-e529.</p>	<p>Syrogianopoulos G.A., Michoula A.N., Grivea I.N. Global Epidemiology of Vaccine-preventable Bacterial Meningitis. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2022, Vol. 41, no. 12, pp. e525-e529.</p>	<p>https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2022/12000/global_epidemiology_of_vaccine_preventable.24.aspx [10.1097/INF.00000000000003629]</p>
----	--	--	--

13	<p>Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., Weisfelt M., Reitsma J.B., Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. New England Journal of Medicine, 2004, Vol. 351, no. 18, pp. 1849-1859</p>	<p>Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., Weisfelt M., Reitsma J.B., Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. New England Journal of Medicine, 2004, Vol. 351, no. 18, pp. 1849-1859</p>	<p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040845 [10.1056/NEJMoa040845]</p>
----	---	---	---

<p>14</p>	<p>Wahl B., O'Brien K.L., Greenbaum A., Majumder A., Liu L., Chu Y., Lukšić I., Nair H., McAllister D.A., Campbell H., Rudan I., Black R., Knoll M.D. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. The Lancet Global Health, 2018 Vol. 6, no. 7, pp. 744–757.</p>	<p>Wahl B., O'Brien K.L., Greenbaum A., Majumder A., Liu L., Chu Y., Lukšić I., Nair H., McAllister D.A., Campbell H., Rudan I., Black R., Knoll M.D. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. The Lancet Global Health, 2018 Vol. 6, no. 7, pp. 744–757.</p>	<p>https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30247-X/fulltext [10.1016/S2214-109X(18)30247-X]</p>
-----------	---	---	--

15	Wall E.C., Chan J.M., Gil E, Heyderman, R.S. Acute bacterial meningitis. Current opinion in neurology, 2021, Vol. 34, no. 3, pp. 386-395.	Wall E.C., Chan J.M., Gil E, Heyderman, R.S. Acute bacterial meningitis. Current opinion in neurology, 2021, Vol. 34, no. 3, pp. 386-395.	https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2021/06000/Acute_bacterial_meningitis.19.aspx [DOI: 10.1097/WCO.0000000000000934]
----	---	---	--

16	Zainel A., Mitchell H., Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. Microorganisms, 2021, Vol. 9, no. 3, p. 535	Zainel A., Mitchell H., Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. Microorganisms, 2021, Vol. 9, no. 3, p. 535	https://www.mdpi.com/2076-2607/9/3/535 [10.3390/microorganisms9030535]
----	---	---	--