

Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии

Л.Н. Мазанкова, Наср Мохсен Абдульхамид, Г.В. Крючкова, Г.Д. Гусева

Clinical and immunological characteristics of meningitis of hemophilic etiology

L.N. Mazankova, Nasr Mohsen Abdulhamid, G.V. Kryuchkova, G.D. Guseva

Российская медицинская академия последиplomного образования; Инфекционная клиническая больница №2, Москва

Проведено клинико-лабораторное обследование 32 больных в возрасте от 1 мес до 7 лет с менингитом гемофильной (*Hib*) этиологии. Наряду с общепринятыми методами исследования цереброспинальной жидкости и крови проводили определение содержания цитокинов, таких как интерлейкин-8, фактор некроза опухолей- α , интерфероны- α , - β , - γ твердофазным иммуоферментным методом. Описаны варианты течения, исходы и последствия *Hib*-менингита на современном этапе. Показано достоверное повышение уровня цитокинов в ликворе больных при незначительном увеличении их уровня в крови, что позволило доказать патогенетическую роль цитокинов в развитии гнойного менингита *Hib*-этиологии.

Ключевые слова: дети, гемофильная инфекция, менингит, цереброспинальная жидкость, цитокины.

Clinical and laboratory studies were conducted in 32 patients aged 1 month to 7 years who had meningitis of hemophilic (*Hib*) etiology. Along with the conventional studies, the authors determined the levels of cytokines, such as interleukin-8, tumor necrosis factor- α , and interferons- α , - β , and - γ by solid-phase enzyme immunoassay. The present-day variants of the course, outcomes, and sequels of *Hib* meningitis are described. The patients' spinal fluid showed a significant increase in the levels of the cytokines with their insignificant blood levels, which could prove the pathogenetic role of cytokines in the development of purulent meningitis of *Hib* etiology.

Key words: infants, hemophilic infection, meningitis, cerebrospinal fluid, cytokines.

В этиологической структуре детских инфекционных заболеваний удельный вес нейроинфекций составляет 1—3%. Инфекционные заболевания нервной системы отличаются тяжестью течения, имеют большое социальное значение, в связи с частотой неблагоприятных исходов и инвалидизацией детей. Бактериальные гнойные менингиты составляют 38% среди нейроинфекций у детей, характеризуются высокой летальностью и частотой органического поражения ЦНС [1].

Менингит, вызванный гемофильной палочкой типа В, или *Hib*-менингит, занимает по частоте третье место в этиологической структуре бактериальных менингитов, что составляет от 5 до 25% случаев. В возрастной группе до 4—5 лет эта форма менингита занимает

второе место (от 10 до 50% случаев). В Москве у детей до 5 лет на долю *Hib*-менингита приходится 15% всех случаев заболевания бактериальными менингитами.

Заболеваемость *Hib*-менингитом у детей до 5 лет до начала плановой вакцинации в ряде стран варьировала от 23 случаев (в развитых странах Европы) до 60 на 100 000 детей в год (в развивающихся странах). До введения вакцинации против *Hib*-инфекции в мире ежегодно регистрировалось 370 000 случаев *Hib*-менингита, из них около 100 000 летальных (в основном в развивающихся странах, на долю которых приходилось 97% летальных исходов). Летальность при этой форме менингита варьирует, по данным разных авторов, от 5% (в развитых странах) до 30% (в развивающихся странах); нередко отмечаются неблагоприятные отдаленные последствия [2].

Этиологическая структура бактериальных гнойных менингитов зависит от эпидемиологической обстановки, возраста больных, географической зоны, проведения методов специфической профилактики. По данным отечественной литературы, около 85% случаев бактериальных менингитов у детей вызваны тремя возбудителями — менингококком, гемофильной палочкой типа В, пневмококком. В последние годы отмечается рост числа *Hib*-менингитов, удельный вес которых колеблется от 5,6 до 40% среди бак-

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 3:100–105

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования; Тушинская детская больница 123514 Москва, ул. Героев Памфиловцев, д. 28

Наср Мохсен Абдульхамид — аспирант той же каф.

Крючкова Галина Владиславовна — зав. детским боксированным отделением Инфекционной клинической больницы № 2

105275 Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15

Гусева Галина Дмитриевна — к.м.н., врач-инфекционист детского боксированного отделения той же больницы

териальных гнойных менингитов [1—5].

H. influenzae (Hib) — грамотрицательные палочки, являющиеся факультативными анаэробами. *Hib* является возбудителем менингита, пневмонии, остеомиелита, артритов, эпиглоттита, целлюлита и других локализованных форм, а также сепсиса. Среди здоровых детей до 5 лет у 70% встречается носительство палочки *H. influenzae* в носоглотке.

Интерес к изучению особенностей *Hib*-инфекции обусловлен ростом заболеваемости и трудностью дифференциальной диагностики разных форм заболевания, клинически неотличимых от инфекций другой этиологии. По мнению разных авторов, *Hib*-менингит отличается высокой частотой резидуальных последствий (16—40%), нарушением слуха (9%) [1, 5]. По данным детского отделения нейроинфекций Инфекционной клинической больницы №2 Москвы за 2007—2008 гг., удельный вес *Hib*-менингитов составляет 27,4% среди бактериальных гнойных менингитов, уступая менингококковой инфекции (53%).

В настоящее время для определения особенностей иммунного ответа при инфекционных заболеваниях широко используют показатели содержания цитокинов в биологических жидкостях [6, 7]. В доступной нам литературе и электронных источниках информации сведений о характере цитокиновых реакций при *Hib*-менингите недостаточно. Актуальность и целесообразность изучения цитокинов обусловлена их универсальностью как гуморальных факторов регуляции иммунного ответа, а также значительными различиями их продукции в зависимости от этиологических и патогенетических механизмов [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния цитокинового статуса и особенностей течения *Hib*-менингитов у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 32 ребенка в возрасте от 1 мес до 7 лет ($2,4 \pm 0,32$ года) с *Hib*-менингитом: в возрасте до 1 года было 7 детей, от 1 года до 5 лет — 23, старше 5 лет — 2. Заболевание регистрировалось преимущественно в зимне-весенние месяцы года.

Этиология менингита подтверждена на основании исследования цереброспинальной жидкости, проведенного в первые сутки поступления в стационар реакцией латекс-агглютинации (у $\frac{3}{4}$ детей), и по результатам посева ликвора (у $\frac{1}{2}$ детей). Совпадение результатов в 2 исследованиях наблюдалось только у 9 из 32 больных.

У всех детей отмечался отягощенный преморбидный фон: частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в анамнезе (у 23 из 32 детей), аллергические заболевания (у 9), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (у 3), перинатальный кон-

такт по ВИЧ-инфекции (у 1).

Дети поступали в стационар в 1—5-й день болезни (в среднем через $2,3 \pm 0,2$ дня) с направляющими диагнозами: ОРВИ (6 из 32 детей), ОРВИ+судорожный синдром (1 ребенок), ОРВИ+менингит (6 детей), менингит+отит (3 ребенка), менингит (16 детей). Таким образом, на догоспитальном этапе диагноз менингита был установлен лишь у половины детей. У 12 детей развитию менингита предшествовали ОРВИ (6 детей), отит (3 детей), бронхит (1 ребенок), инфекция мочевыводящих путей (2 детей), диагностированные за 7—14 дней до настоящего заболевания.

В последнее время в практической медицине для изучения особенностей патологического процесса используют определение нескольких десятков гуморальных факторов. Выбор исследованных нами факторов — интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерферона- α и - γ — обусловлен степенью изученности механизма действия цитокина, что имеет значение для качественной интерпретации полученных результатов, а также его несомненным участием в развитии антибактериального иммунного ответа [9, 10].

Учитывая, что, по современным представлениям, ведущая роль в патогенезе нейроинфекций принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, нами было проведено определение цитокинового ответа твердофазным иммуноферментным методом (отдел интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) у 6 детей с *Hib*-менингитом (основная группа). Контрольную группу составили 10 детей с ОРВИ без менингита, содержание цитокинов в крови и ликворе у которых не превышало нормальные показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ клинической картины заболевания у 32 детей. Острое начало отмечалось более чем у $\frac{3}{4}$ (у 25) детей, подострое — почти у $\frac{1}{4}$ (у 7). В 1-е сутки от начала заболевания у подавляющего большинства детей (у 29 из 32) отмечалось повышение температуры тела до $38—39,5^\circ\text{C}$. В отдельных случаях температура тела повысилась до $38,8^\circ\text{C}$ на 2-й день болезни на фоне головной боли и рвоты или на 4—5-й день на фоне катаральных явлений в носоглотке. Симптомы интоксикации в 1-й день болезни отмечались лишь у половины пациентов.

У 9 детей лихорадка до 39°C сохранялась в течение $2,6 \pm 0,4$ дней (у двух из этих детей температура тела не превышала 38°C). У большинства больных (у 23 из 32) температура тела превышала 39°C и отмечалась в течение $3,9 \pm 0,6$ дней.

В 1-е сутки заболевания наряду с лихорадкой почти у половины детей развивался общетоксический синдром: вялость, бледность. Отмечались рво-

та (у 15), головная боль (у 11), катаральные явления (у 6), кашель (у 4). Сочетание лихорадки, рвоты и головной боли (общемозговой симптомокомплекс) было выявлено у 18 детей, лишь у 4 из них уже в 1-е сутки отмечались менингеальные симптомы, что позволило диагностировать менингит. У остальных детей симптомы интоксикации были связаны с ОРВИ при отсутствии менингеальных симптомов.

У 3 детей головная боль появлялась в 1-й день болезни и более не повторялась. У 10 детей (около 1/3) в возрасте от 2 до 7 лет головная боль присоединилась на 2–3-й день болезни и продолжалась 2–3 дня на фоне нормальной температуры тела, что можно объяснить сохранением гипертензионного синдрома. У большинства детей (у 19 из 30) с *Hib*-менингитом в возрасте до 5 лет головная боль не отмечалась, что позволяет говорить о непатогномоничности данного симптома в этом возрасте.

Рвота у 15 из 32 детей появилась в 1-й день, у 13 — на 2-й день болезни. Кратность рвоты у 13 больных составляла более 5 раз в сутки. Продолжительность этого симптома не превышала 1 сут у 17 детей и 2–3 дня у 11 заболевших.

Менингеальные знаки отмечались в 3/4 случаев. Так называемый «полный» симптомокомплекс (ригидность затылочных мышц, симптомы Брудзинского и Кернига) регистрировался лишь у 6 пациентов. Неполный менингеальный комплекс, преимущественно в виде ригидности затылочных мышц на фоне общетоксического синдрома был выявлен у 18 из 32 детей.

У 1/4 пациентов менингеальные явления отсутствовали, в том числе у половины больных первого года жизни. Заболевание у этих детей характеризовалось острым началом, повышением температуры тела до 39°C, развитием общемозговой симптоматики в виде рвоты, выбухания большого родничка, гиперестезии.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 20 из 32 детей менингеальные симптомы появлялись на 2–5-й день болезни. У 3/4 больных независимо от вида антибактериальной терапии менингеальные явления сохранялись от 3 до 7 дней без корреляции с лихорадкой и рвотой, которые купировались в первые 2 дня инфекции. В течение заболевания ни у кого из детей не была выявлена очаговая неврологическая симптоматика.

У 28 детей *Hib*-менингит протекал в тяжелой форме, у 4 — в среднетяжелой форме. У 9 пациентов на 2–4-й день болезни тяжесть состояния была обусловлена развитием отека головного мозга. Судороги отмечались у 5 детей, нарушение сознания — у 10. У 1 ребенка заболевание протекало с явлениями инфекционно-токсического шока (2-я степень), отека головного мозга, развившегося в первые часы заболевания.

У 3 детей *Hib*-менингит осложнился сенсоневральной тугоухостью, первые признаки которой отмечались в ранние сроки заболевания.

У 7 больных отмечалось волнообразное течение с длительностью заболевания до $31,0 \pm 4,6$ дня. Наблюдались повторные эпизоды лихорадки, обострения со стороны цереброспинальной жидкости на фоне низкой эффективности антибактериальной терапии.

В цереброспинальной жидкости у большинства детей (у 28 из 32) с *Hib*-менингитом цитоз был четырехзначным ($6288,0 \pm 692,37$ клеток в 1 мкл), лишь у 4 детей в возрасте до 4 лет цитоз составил $580,75 \pm 75,9$ клеток в 1 мкл. В среднем уровень глюкозы в ликворе у детей в момент поступления был $0,25 \pm 0,83$ ммоль/л. В 1-й день болезни у 3 детей уровень глюкозы был ниже 1 ммоль/л. На 2–3-й день болезни почти у половины (у 15) пациентов содержание глюкозы в цереброспинальной жидкости составило менее 1 ммоль/л, у 4 больных — 1–2 ммоль/л, у 2 детей — 2–3 ммоль/л. У 5 детей снижения показателя глюкозы в ликворе не отмечалось. У 2 детей, поступивших на 4–7-й день болезни, содержание глюкозы было 2–3 и 4,3 ммоль/л. Однако у этих больных отмечался четырехзначный нейтрофильный плеоцитоз со средним уровнем белка в ликворе $2,05 \pm 0,37$ г/л.

Уровень белка в цереброспинальной жидкости у большинства детей уже в первые дни болезни превышал 2 г/л, в том числе более чем у 1/3 (у 11 детей) он составлял более 3 г/л, что коррелировало с тяжестью болезни и наблюдалось у всех детей с поздними сроками диагностики менингита. Лишь в 4 случаях уровень белка в ликворе не превышал 1 г/л, несмотря на выраженность общетоксического синдрома и менингеальных явлений (рис. 1).

Длительность санации ликвора составила в среднем $14,36 \pm 3,36$ дня. Повторный высеv *Hib* в ликворе при затяжном течении *Hib*-менингита отмечался у 4 больных. Обострение менингита, как правило, развивалось на 3–5-й день болезни в связи с низкой эффективностью цефтриаксона ($n=6$) и ампициллина ($n=1$). Клиника рецидивов *Hib*-менингита заключалась в возобновлении лихорадки, общемозговой симптоматики (в виде гиперестезии, рвоты) и менингеальных симптомов.

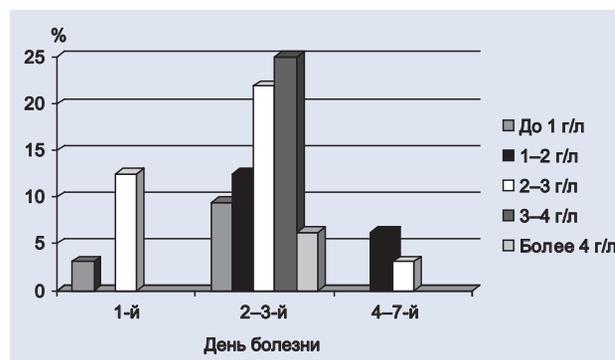


Рис. 1. Содержание белка в цереброспинальной жидкости детей на момент поступления в стационар в зависимости от дня болезни.

В общем анализе крови при *Hib*-менингите независимо от возраста отмечался умеренный лейкоцитоз ($14,27 \pm 1,55 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилез со сдвигом палочкоядерных клеток до $24,7 \pm 2,9\%$, увеличение СОЭ до $24,2 \pm 3,29$ мм/ч. Лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу у детей с гемофильным менингитом составил $4,79 \pm 1,09$, что свидетельствует о значительном бактериальном компоненте эндогенной интоксикации.

При анализе продукции провоспалительных цитокинов было выявлено, что уровень ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости у детей в остром периоде *Hib*-менингита в 130 раз превышал аналогичный показатель, полученный у детей контрольной группы, уровень ФНО- α — в 430 раз и интерферона- γ — в 8 раз, что соответствует высокой степени активации иммунной системы в локальном очаге изолированного *Hib*-менингита (рис. 2, 3). Содержание интерферона- α в ликворе в 2 раза превышало аналогичный показатель контрольной группы, а уровень интерферона- β оставался в пределах нормы.

Помимо этого, отмечено, что показатель ФНО- α коррелировал с содержанием лейкоцитов в цереброспинальной жидкости. У детей, в ликворе которых уровень ФНО- α был повышен в 2–3 раза по сравнению с нормой, отмечалось тяжелое негладкое течение с наличием осложнений, таких как нагноившаяся субдуральная гематома, гипертензионно-гидроцефальный синдром. У 3 детей, у которых показатель ФНО- α был повышен более чем в 100 раз, и у 1 ребенка со сниженным уровнем ФНО- α течение болезни характеризовалось отсутствием осложнений.

После лечения отмечено достоверное снижение уровня ИЛ-8, интерферона- γ и - β . ФНО- α в периоде реконвалесценции в цереброспинальной жидкости у детей, перенесших *Hib*-менингит, не определялся (см. рис. 2). Уровень интерферона- α в периоде реконвалесценции был выше по сравнению с нормой в 3 раза, тогда как в остром периоде он был повышен в 2 раза (см. рис. 3).



Рис. 2. Содержание ИЛ-8 и ФНО- α в цереброспинальной жидкости больных до и после лечения.

В крови содержание провоспалительных цитокинов не претерпевало выраженных изменений.

Исходы *Hib*-менингита: выздоровление у 28 из 32 детей; развитие осложнений в виде нейросенсорной тугоухости у 3 детей, гипертензионно-гидроцефального синдрома у 1 ребенка.

По характеру развития *Hib*-менингита были выявлены три варианта: гипертоксический — у 1 ребенка, изолированный менингит — у подавляющего большинства детей (28 пациентов), менингит с внекраниальными очагами (отит) — у 3 детей.

Гипертоксическую форму *Hib*-менингита с развитием инфекционно-токсического шика 2-й степени мы наблюдали лишь у 1 из 32 детей. Приводим клинический пример.

Девочка 2 лет, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии Инфекционной клинической больницы № 2 Москвы на 2-й день болезни с подозрением на менингит. Ребенок от 4-й беременности, 3-х родов. Ранний анамнез жизни не отягощен. Дважды перенесла ОРВИ.

Заболевание началось остро с внезапного повышения температуры до 40°C , насморка. При осмотре участковым врачом диагностирована ОРВИ, назначено симптоматическое лечение. На следующий день состояние ухудшилось — продолжалась высокая лихорадка, появилась рвота, вялость, затем адинамия. Бригадой скорой медицинской помощи ребенок был доставлен в стационар.

При поступлении состояние расценено как крайне тяжелое, обусловленное отеком головного мозга и явлениями инфекционно-токсического шока 2-й степени. Сопор. Выраженная бледность кожных покровов с «мраморным» рисунком, акроцианоз. Температура тела $38,5^\circ\text{C}$, артериальное давление 60/30 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 209 в минуту. Дыхание самостоятельное, пуэрильное, частота дыхания 60 в минуту. Ригидность затылочных мышц, верхний симптом Брудзинского. В крови: нормоцитоз $8,1 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитар-

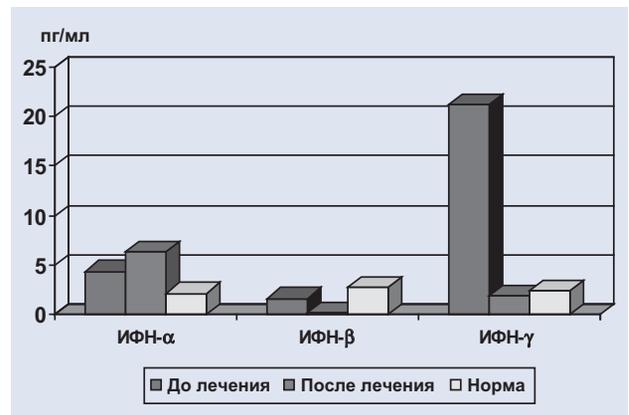


Рис. 3. Содержание интерферонов- α , - β , - γ в цереброспинальной жидкости больных до и после лечения.

ной формулы до палочкоядерных форм (19%), СОЭ 10 мм/ч. Люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость вытекает струей, опалесцирующая, давление 350 мм вод.ст., цитоз 456 лейкоцитов в 1 мкл, нейтрофилы 63%, лимфоциты 37%, содержание белка 1,4 г/л, глюкоза 1,0 ммоль/л. Реакцией латекс-агглютинации в ликворе обнаружен антиген *H. influenzae b*. Ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких, начата этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. На 2-е сутки пребывания в отделении у девочки появилась геморрагическая сыпь на фоне выраженного цианоза с гипостазами, приведшая в исходе заболевания к формированию сухих и влажных некрозов мягких тканей кистей и стоп. На фоне лечения цефтриаксоном 100 мг/кг в сутки в течение 3 сут сохранялись фебрильная лихорадка, менингеальные симптомы, нейтрофильный плеоцитоз цереброспинальной жидкости, уровень белка с тенденцией к снижению (0,89 г/л). В связи с этим была произведена замена цефтриаксона на меронем, что привело к последующей положительной динамике со стороны ЦНС и ликвора.

Изолированный вариант течения *Hib*-менингита регистрировался у большинства детей и характеризовался острым началом с появлением гипертермии и общемозговой симптоматики. Тяжесть состояния при поступлении в стационар была обусловлена выраженностью интоксикации и общемозговых симптомов. Анализ историй болезни детей с изолированным *Hib*-менингитом показал острое развитие тяжелого менингита с явлениями отека головного мозга (у 1/4 детей) и быстрой положительной динамикой на фоне антибактериальной терапии. Лишь у 1 ребенка мы наблюдали осложнение в виде нагноившейся субдуральной гематомы лобной и височной областей, развившееся в остром периоде заболевания, по поводу чего больному было проведено дренирование вышеуказанных областей субдурального пространства, в дальнейшем наступило выздоровление.

***Hib*-менингит с внекраниальными осложнениями** встречался у 3 детей и характеризовался подострым развитием через 1—2 нед от начала *Hib*-инфекции, протекавшей в виде среднего отита в остром периоде заболевания. Особенностью течения *Hib*-менингита в этих случаях явилось гладкое течение с санацией ликвора на 7—10-й день болезни.

Особенности течения *Hib*-менингита у детей до 1 года. Среди наблюдавшихся нами больных с *Hib*-менингитом доля детей до 1 года составила 25% (8 детей). У всех детей за 12—24 ч до возникновения лихорадки регистрировались катаральные явления в виде появления слизистого отделяемого из носа. Заболевание начиналось остро, с повышения температуры до 39°C, вялости, сонливости, адинамии,

повторной рвоты. Все дети были госпитализированы в стационар в 1-е сутки от начала заболевания. Диагноз гнойного менингита был установлен в течение 6 ч с момента поступления в стационар после получения результатов люмбальной пункции. При поступлении состояние всех детей было расценено как тяжелое, за счет выраженной интоксикации и общемозговой симптоматики в виде рвоты, гиперестезии, выбухания и напряженности большого родничка. Очаговой симптоматики, осложнений в виде отека головного мозга, явлений инфекционно-токсического шока ни у одного ребенка отмечено не было.

В цереброспинальной жидкости регистрировался высокий плеоцитоз ($4726 \pm 1404,9$), протеинорагия ($2,82 \pm 0,61$ г/л), уровень глюкозы был $1,72 \pm 0,56$ ммоль/л. Диагноз *Hib*-менингита в 3 случаях был подтвержден бактериологическим обнаружением возбудителя в ликворе, в 5 случаях — реакцией латекс-агглютинации, у 4 детей — путем обнаружения в ликворе ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции. У 3 детей заболевание возникло на фоне перинатальной энцефалопатии, гидроцефального синдрома; у 3 — на фоне анемии; у 1 — на фоне синдрома Дауна.

У 1 ребенка в возрасте 3 мес заболевание характеризовалось длительным течением с периодическим обострением на фоне повышения температуры до 38—39°C и нарастанием общемозговой симптоматики с явлениями внутричерепной гипертензии. В цереброспинальной жидкости регистрировался монотонный трехзначный плеоцитоз со сменой клеточного состава с нейтрофильного на лимфоцитарный.

У 2 детей отмечалась задержка санации ликвора в течение 1—1,5 мес на фоне терапии цефтриаксоном, ципрофлоксацином без признаков клинического обострения. Это требовало смены антибактериальной терапии, назначения меронема, введения внутривенного иммуноглобулина.

У 2 детей наблюдалось развитие осложнений в виде субдуральной эмпиемы и гипертензионно-гидроцефального синдрома. Несмотря на длительность течения менингита с клинико-лабораторными обострениями, у всех детей заболевание закончилось полным выздоровлением.

Таким образом, течение *Hib*-менингита у детей на современном этапе характеризуется преимущественным развитием изолированной формы заболевания с неполным менингеальным симптомокомплексом на фоне общетоксического синдрома, частым развитием отека мозга. Тяжесть течения и характер исходов заболевания определяются иммунными сдвигами в ЦНС в виде выраженного интракратального синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- α , интерферона- γ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.
2. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Ченцов В.Б. и др. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов / I национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции». 28–29 мая 2007 г. М., 2007. С. 15–18.
3. Королева И.С., Белоцкий Г.В., Закроева И.М. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006. № 4. С. 31–35.
4. Костокова Н.Н. Этиологическая структура острых гнойных менингитов и методы их микробиологической диагностики // Клини. и лаб. диагн. 2001. № 8. С. 25–32.
5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., Иванова В.В. и др. Менингиты, вызванные гемофильной палочкой типа В: диагностика, клиника и лечение // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. № 6. С. 37–40.
6. Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Г. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами // Детские инфекции. 2007. № 2. С. 10–12.
7. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины—общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. 2001. № 12. С. 1101–1109.
8. Mukai A.O., Stringer S., Slack S. et al. TNF- α and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children // *Pediat. Neurol.* 2006. № 1. P. 25–32.
9. Finkelman F. Enhancing cytokine effects in vivo // *Immunology.* 1997. Vol. 5, № 1. P. 10–14.
10. Zwijnenburg P.J., van der Poll T., Florquin S. et al. IL-1 Receptor Type 1 Gene-Deficient Mice Demonstrate an Impaired Host Defense Against Pneumococcal Meningitis // *J. Immunology.* 2003. Vol. 170. P. 4724–4730.

Поступила 22.03.10