

Венгеров Ю.Я.¹, Нагибина М.В.¹, Волкова О.Е.¹, Беликова Е.В.², Байкова Л.Б.², Чернышев Д.В.², Смирнова Т.Ю.², Тишкевич О.А.², Пархоменко Ю.Г.²

ОТЕК И НАБУХАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, г. Москва, ул. Делегатская 20/1; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы», 105275, г. Москва, ул. 8-й Соколиной горы, 15

Отек мозга является наиболее частым осложнением нейроинфекций, приводящим к летальному исходу. Течение и исход отека и набухания головного мозга (ОНГМ) существенно зависят от многих причин, в том числе и от особенности патогенеза болезни, связанной с факторами патогенности возбудителя. Разработан многофакторный математический анализ клиники ОНГМ с использованием альтернативного алгоритма распределения частот симптомов в дифференцируемых группах больных с наличием ОНГМ и без признаков этого осложнения, который позволил более точно диагностировать ОНГМ и судить об эффективности проводимой терапии. Отсутствие клинического эффекта антибиотикотерапии обусловлено в том числе и низкой биодоступностью возбудителя. ГЭБ не связан с гематоликворным барьером, поэтому попытки на основании измерения ликворного давления определять наличие и выраженность ОНГМ научно не обоснованы. Анализ показателей СМЖ – уровня лактата, белка, глюкозы, Д-ДФ, pH на фоне ОНГМ позволит избежать необоснованной замены этиотропных препаратов.

Ключевые слова: нейроинфекции; отек, набухание головного мозга; ликворное давление; лактат; Д-димер фибрина.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (3): 17–22.

Vengerov Y. Y.¹, Nagibina M. V.¹, Volkova O. E.¹, Belikova E. V.², Baikova L. B.², Chernichov D. V.², Smirnova T. Yu.², Tishkevich O. A.², Parkhomenko Yu. G.²

EDEMA AND SWELLING OF THE BRAIN IN THE NEUROINFECTIONS

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20/1, Delegatskaya Str., 127 473

²Infectious clinical hospital No. 2, Moscow, 15, Sokolinoy Gory 8-ya ulitsa, 105275

The course and outcome of edema and swelling of the brain (OSB) essentially depend on many factors, including the feature of the pathogenesis of the disease associated with the factors of pathogenicity of the causative agent. There was developed the multivariate mathematical analysis of the clinical picture of OSB with the using of an alternative algorithm of the distributions of frequencies of symptoms in differentiated groups of patients with the presence of OSB and without of OSB signs of this complication that permitted to make more accurately diagnose of OSB and judge the effectiveness of the taken therapy. The lack of clinical effect of antibiotic therapy is caused among other things the low bioavailability of the pathogen. BBB is not associated with an HLB so attempts on the base of the measurement of the spinal fluid pressure to detect the presence and severity of OSB have not been scientifically justified. The analysis of CSF indices - lactate, protein, glucose, D-DF, pH level against the background of OSB will allow to avoid unsound replacement of etiotropic drugs

Key words: neuroinfections; edema; brain swelling; spinal fluid pressure; lactate; d-dimer fibrin.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(3): 17–22. (In Russ.)

Отек и набухание головного мозга (ОНГМ) – наиболее частая причина смерти больных нейроинфекциями [1, 3 – 5, 9, 14]. Патогенез этих патологических процессов – отека мозга и набухания мозга существенно различается [4, 6, 10, 13, 16] (рис. 1).

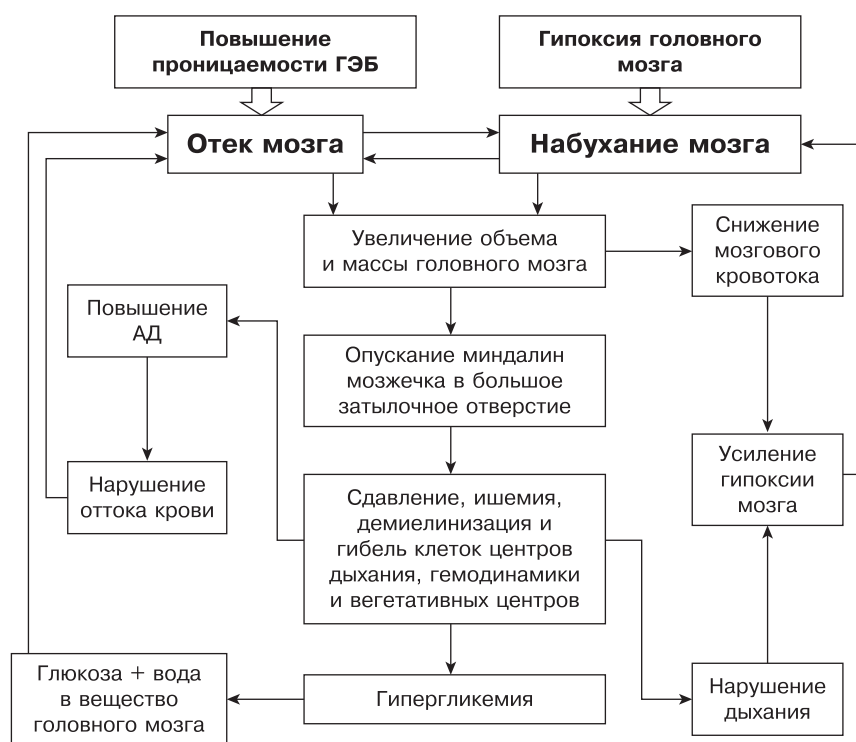
Отек мозга – это скопление жидкости во внеклеточном пространстве головного мозга. Причиной отека являются повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловленное различными факторами: повреждением клеток эндотелия сосудов мозга возбудителем (вирусами), токсинами возбудителя, циркулирующими в крови (например, ЛПС, менингококк) или образующимися в энцефалитических очагах (например, пневмококки, криптококки), медиаторами воспаления и фермен-

тами. Все эти факторы, вызывая повышение проницаемости самого мощного из гистиогеоцитарных барьеров, приводят к скоплению жидкости во внеклеточном пространстве головного мозга, смещению (дислокации) полушарий мозжечка, опусканию их нижней выступающей части (миндалин) в большое затылочное отверстие и сдавлению ствола мозга, в котором расположены дыхательный, сосудодвигательный и вегетативные центры. Вследствие ишемии происходят распад миелина, затем гибель нейроцитов ствола мозга. Смерть чаще всего наступает от остановки дыхания [1, 12, 13].

Основной причиной набухания мозга является гипоксия нервных клеток любой этиологии: гиповолемия, шок с гипотензией, токсические воздействия на систему газообмена, нарушение газообмена на всех уровнях (поражение верхних дыхательных путей, бронхов, альвеол), развитие отека головного мозга, которое приводит к сдавлению мозговых сосудов и снижению мозгового кровотока. Следстви-

Для корреспонденции: Венгеров Юрий Яковлевич, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ

Отек-набухание головного мозга



ем гипоксии мозговых клеток является нарушение функции калиевого насоса, и вместо ионов калия в цитоплазму клеток начинает поступать натрий с атомами воды. В результате клетка набухает, ее объем увеличивается, соответственно увеличиваются объем и масса головного мозга, что приводит к дислокации, т.е. результат этих процессов однозначный, несмотря на различие патогенетических механизмов [16, 18, 19]. Кроме того, отек и набухание мозга потенцируют друг друга, сочетаются друг с другом, клинически и инструментально не дифференцируются, поэтому и используется термин ОНГМ.

Следует отметить, что ОНГМ так же, как и другие патологические процессы в ЦНС, не имеет этиологической специфики, а симптоматика определяется локализацией и выраженностью процесса, поэтому на ранних этапах развития, до начала дислокации, симптоматика поражения ЦНС определяется другими факторами: поражением оболочек мозга с развитием в них воспалительного процесса и церебральной гипертензии вследствие гиперпродукции спинно-мозговой жидкости (СМЖ), которые проявляются менингеальным синдромом. При вовлечении в процесс вещества головного и спинного мозга появляется соответствующая симптоматика. Появляются общемозговые симптомы, вызванные токсическим и воспалительным поражением нейроцитов, неизбежным присоединением ОНГМ, который в этом периоде диагностируется на основании установления диагноза нейроинфекции и знания происходящих при этом патологических процессов в ЦНС. Лишь появление стволовой симптоматики, обусловленной дислокацией мозга в большинстве

случаев, за исключением сравнительно редких случаев стволовых энцефалитов, позволяет клинически диагностировать это осложнение [1, 3, 5].

Тщательный многофакторный математический анализ клиники ОНГМ с использованием альтернативного алгоритма распределения частот симптомов в дифференцируемых группах больных с наличием ОНГМ и без признаков этого осложнения позволил более точно диагностировать ОНГМ. Распределение больных по группам основывалось на экспертной оценке клинической картины болезни и результатах аутопсии в летальных случаях. На основе этого анализа составлена диагностическая таблица, в которой оцениваются 2 показателя: диагностический коэффициент (ДК), и его частота (информативность). Диагностические симптомы расположены в порядке убывания их частоты. Диагноз устанавливается на основании алгебраического суммирования ДК до достижения пороговой суммы (+)30 – наличие ОНГМ или (-)30 при отсутствии осложнения, заданная точность результата 99% (см. таблицу).

Анализ полученных данных, проверка таблицы в клинических условиях показали, что пороговая сумма +30 по данным аутопсии, достигается только при наличии дислокации мозга. ОНГМ без дислокации давал промежуточное значение со знаком «+» или «-», т.е. неопределенный результат. Однако подсчет по таблице в динамике позволяет судить о тенденции процесса – рост суммы ДК говорит о нарастании ОНГМ, снижение и переход к отрицательным значениям – о положительной динамике процесса, т.е. об эффективности терапии. Таблица многократно проверена в клинической практике сначала у больных менингококковой инфекцией, затем при других бактериальных менингитах, также при вирусных и грибковых нейроинфекциях.

При этом наиболее информативны для диагностики стволовой дислокации мозга увеличение частоты дыхания свыше 170% возрастной нормы, наличие комы, генерализованных судорог, повышение диастолического давления [3, 9, 14]. В настоящее время эффективность таблицы может быть повышена за счет замены клинических критериев лабораторно-инструментальными (биоэлектрическая активность мозга, показатели газов крови и др).

Следует подчеркнуть, что течение и исход ОНГМ существенно зависят от многих факторов, например от возраста больного. У детей до 1 года при несросшихся костях черепа дислокации, как правило, не наблюдается. Напротив, у лиц пожилого возраста с исходно сниженным мозговым кровотоком мы наблюдали прогрессирование ОНГМ на фоне эффек-

Диагностика ОНГМ с дислокацией мозга

Частота дыхания:	Число сердечных сокращений:		
до 85%	+5	до 85%	-6
86–115%	-18	86–114%	0
116–140%	-9	115–170%	-3
141–170%	+3	171–229%	+10
171–225%	+10	230% и более	+5
226% и выше	+15		
Сознание:	Потеря сознания до осмотра:		
ясное	-18	нет	-4
оглушенность, сопор	-3	есть	+6
кома	+5		
Судороги:	Пульсовое давление:		
нет	-2	до 20 мм	+4
есть	+16	21–50 мм	-6
		51 мм и выше	+5
Диастолическое давление:	Цвет кожи лица:		
до 85%	0	обычная	-5
86–115%	-8	бледность	+2
116% и выше	+7	гиперемия	+12
Цианоз:	Соотношение пульса и температуры:		
нет	-3	брадикардия	-6
губ и ногтей	+1	соответствие или тахикардия	+2
акроцианоз	+15	Задержка мочеиспускания:	
тотальный	+11	есть	-4
		нет	+4
Систолическое давление:	Температура:		
до 82%	+6	До 37°C	-1
83–118%	-6	37,1–38°C	+2
119–136%	+3	38,1–39°C	+5
13–155%	+12	39,1–40°C	-7
155% и выше	+7	40,1°C и выше	0

тивной антибактериальной терапии с развитием дислокации до 3–5 дней лечения. Течение ОНГМ отягощается при наличии факторов, усиливающих гипоксию мозга (пневмония, анемия, артериальная гипотензия) [12, 16]. Но наиболее существенное значение имеют особенности патогенеза болезни, связанные с факторами патогенности возбудителя. Так, за последние годы мы все чаще в связи с распространением ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитов наблюдаем больных криптококковым менингоэнцефалитом. За последние 2 года в ИКБ № 2 было госпитализировано 76 больных (рис. 2).

Особенностью возбудителя дрожжеподобного гриба *Cr. neoformans* является отсутствие в нем компонентов, инициирующих воспаление. Благодаря мощной капсуле он защищен от фагоцитоза. Патогенное действие обусловлено скоплениями гриба, вызывающи-

ми сдавление и гибель клеток вещества мозга с вторичной слабой воспалительной реакцией. Но главным является способность гриба вырабатывать ряд ферментов (фенолоксидаза, уреазы, фосфолипазы), резко повышающих проницаемость сосудов. Такое сочетание патогенетических механизмов приводит к медленному прогрессированию заболевания, слабой выраженности и непостоянству клинических симптомов, воспалительных изменений в СМЖ вплоть до того момента, когда скрыто развивавшийся ОНГМ не приводит к внезапной дислокации мозга с быстро нарастающими расстройствами сознания, судорогами, нарушениями дыхания и летальным исходом в течение 2–3 сут. Важно подчеркнуть, во-первых, что признаки дислокации обнаружены у всех 18 умерших, которым производилось вскрытие, во-вторых, уровень ликворного давления (ЛД) у них был повышен умеренно (200–400 мм вод. ст.), в-третьих, летальные исходы наблюдались не только до начала антимикотической терапии, но и на ее фоне до 2 нед и более, что обусловлено медленным подавлением активности возбудителя в связи с его низкой биодоступностью. Поэтому этот контингент больных нуждается в длительной дегидратационной терапии. И здесь сталкиваемся с еще одной проблемой менингоэнцефалитов, в значительной степени обусловленной ОНГМ, который сопровождается резким снижением мозгового кровотока и соответственно уменьшением пассажа антимикробных препаратов в вещество мозга.

Особенно демонстративен этот механизм при пневмококковом менингите (ПМ), имеющем наиболее высокую летальность среди бактериальных менингитов (по нашим многолетним данным, 17–20%), причем связать летальный исход с резистентностью возбудителя к антибиотикам можно не более чем у 10% умерших. Причиной столь высокой летальности являются биологические свойства возбудителя и особенности вызываемого им патологического процесса [1, 9, 17, 18]. Вирулентные штаммы пнев-

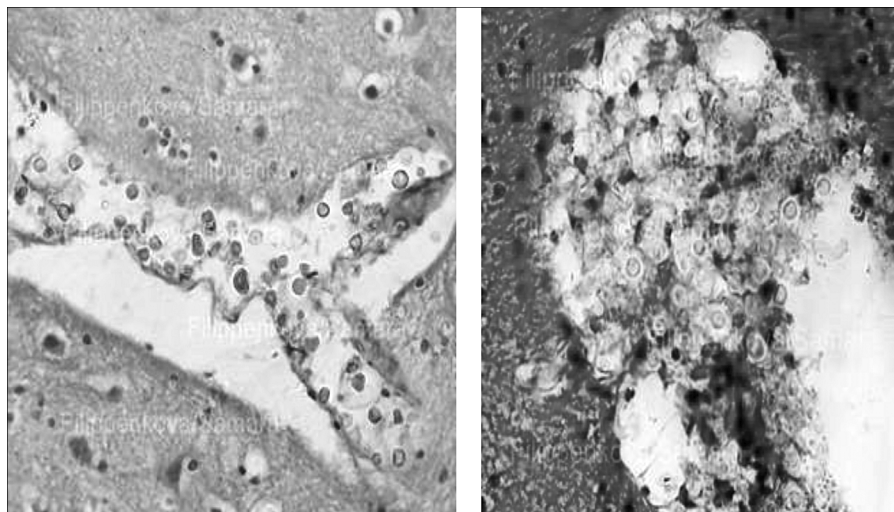


Рис. 2. Очаговый криптококковый менингоэнцефалит.

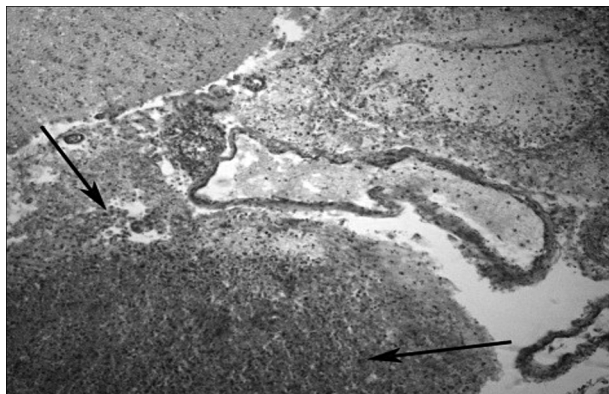


Рис. 3. Пневмококковый гнойно-фибринозный менингоэнцефалит.

14-е сутки от начала заболевания. Стрелками указан очаг гнойной инфильтрации вещества головного мозга.

мококка имеют капсулу, защищающую от фагоцитоза, поэтому возбудитель быстро распространяется из субарахноидального пространства на вещество мозга, формируя мощный фибринозно-гнойный экссудат непосредственно на поверхности мозга, а не в его оболочках, как при других бактериальных менингитах. В веществе мозг уже через 2–3 сут, образуются энцефалитические очаги, в толще которых пневмококк биологически не доступен антибиотикам (рис. 3–5).

Именно этими механизмами при ПМ обусловлено раннее развитие и пролонгированное течение ОНГМ с дислокацией, отсутствие клинического эффекта антибиотикотерапии, обусловленное низкой биодоступностью возбудителя.

В отличие от ПМ при менингококковом менингите (ММ) вовлечение вещества мозга в патологический процесс происходит в среднем на 2–3 дня позже, экссудат содержит мало фибрина, возбудитель биологически доступен, уже на 2-й неделе уровни лактата и Д-димера фибрина (Д-ДФ) в СМЖ, характеризующие активность возбудителя и лизис экс-

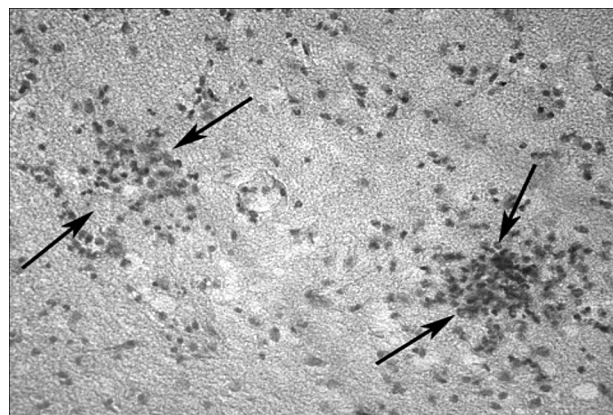


Рис. 4. Пневмококковый гнойно-фибринозный менингоэнцефалит.

14-е сутки от начала заболевания (деталь предыдущего рисунка).

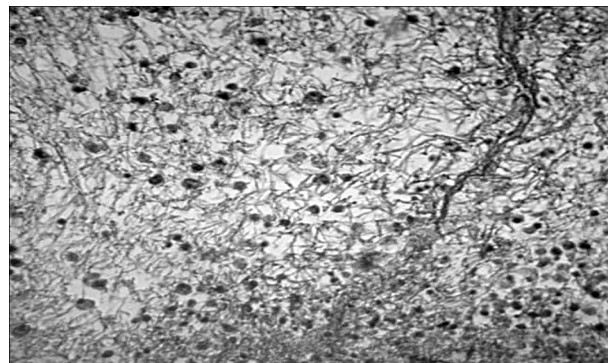


Рис. 5 Пневмококковый гнойно-фибринозный менингоэнцефалит.

12-е сутки от начала заболевания: большое количество нитей фибрина в экссудате.

судата, приходят к норме. Соответственно ОНГМ с дислокацией наблюдается редко, быстро купируется, хотя ЛД нередко превышает 500 мм вод. ст., а летальность при ММ составляет 0,5–1,0%. В то же время ОНГМ развивается рано – в 1–2-й день, а иногда в первые часы болезни до формирования гнойного экссудата в субарахноидальном пространстве и имеет токсический генез, обусловленный действием липополисахарида (ЛПС) менингококка и компонентов генерализованного воспаления, что подтверждается данными ПЦР. Так, при неосложненном течении болезни микробная нагрузка в крови составляет до $1 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^5$ в 1 мкл, при ОНГМ с дислокацией – $1 \cdot 10^6 - 1 \cdot 10^8$ в 1 мкл. Основное количество летальных случаев при МИ обусловлено инфекционно-токсическим шоком [5].

Следует отметить и тот факт, что при широко распространенных энтеровирусных менингитах при выраженной ликворной гипертензии мы не наблюдали картины ОНГМ с дислокацией и состояние больного стабилизируется после диагностической люмбальной пункции с эвакуацией 5–10 мл СМЖ.

При лечении бактериальных менингитов, осложненных ОНГМ, создается сложная ситуация: снижение эффективности антимикробной терапии способствует пролонгированию ОНГМ и клиницисту на основании клинических данных трудно оценить наличие или отсутствие эффекта антимикробной терапии. Что касается бактериальных и грибковых менингоэнцефалитов, то высоко диагностически значимыми являются такие показатели, как уровень лактата (резко снижается с 10–20 до 3–6 ммоль/л при подавлении биоактивности возбудителя), повышение уровня глюкозы до нижнего уровня нормы. На угнетение активности возбудителя указывает и увеличение pH СМЖ свыше 7,1. Определение Д-ДФ позволяет судить о динамике лизиса фибринозно-гнойного экссудата, в частности снижение с 10–15 до 3–5 мкг/л, что указывает на завершение лизиса, а снижение уровня белка в 1,5–2,0 раза – на стабилизацию гематоликворного барьера (ГЛБ) [1, 6, 7]. Анализ этих показателей позволяет на фоне ОНГМ

избежать необоснованной замены этиотропных препаратов.

В то же время следует помнить о том, что процессы, происходящие в субарахноидальном пространстве и веществе мозга, не идентичны. Так, ликворная гипертензия связана с гиперпродукцией СМЖ, т. е. с повышенной проницаемостью ГЛБ, и зависит от состояния сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга. Анатомической структурой ГЭБ являются особым образом устроенные капилляры головного мозга (наслаивание клеток эндотелия по типу черепицы друг на друга, малое количество отверстий – фораменов и люков в стенке капилляра) и плотно покрывающие поверхность капилляров отростки глиальных клеток, т. е. ГЭБ является функционально-морфологической структурой, не связанной с ГЛБ, поэтому попытки на основании измерения ЛД определять наличие и выраженность ОНГМ научно не обоснованы, а на практике ведут к диагностическим ошибкам и неправильной терапевтической тактике. Специально проводившиеся нами исследования показали, что у больных менингококковым менингитом с неосложненным течением и с ОНГМ уровень ЛД статистически не отличался и составлял при поступлении при неосложненном течении болезни 384 ± 37 мм вод. ст., а при ОНГМ с дислокацией – 339 ± 42 мм вод. ст. ($p > 0,05$), более того, у больных с ОНГМ и ликворной гипотензией (ЛД меньше 100 мм вод. ст.) летальность была значительно выше, чем у больных с повышенным ЛД (больше 200 мм вод. ст.) и составила соответственно $18,4 \pm 2,1$ и $12,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Это можно объяснить уменьшением амортизирующего действия СМЖ и облегчением процесса дислокации мозга. Определяя тактику патогенетической терапии ОНГМ, необходимо ориентироваться на особенности патологического процесса в зависимости от его этиологии и других факторов реального состояния больного, т. е. быстро прогрессирующее расстройство сознания, судороги, нарушение дыхания (тахипноэ) и гемодинамики (высокий уровень систолического АД, тахикардия) [2, 10, 11].

При наличии картины ОНГМ с признаками дислокации прежде всего необходима ранняя искусственная вентиляция легких (ИВЛ) кислородно-воздушной смесью. При определении показаний к ИВЛ нужно ориентироваться прежде всего на приведенные клинические критерии, не дожидаясь результатов определения газового состава крови и развития апноэ. Второе важное направление в лечении ОНГМ – дегидратация – должно также проводиться с учетом особенностей патологического процесса с соблюдением обязательного принципа – поддержания нормоволемии. До сих пор остается дискуссионным вопрос о выборе диуретиков [2, 15, 19, 21]. Петлевые диуретики дают наиболее быстрый эффект, но требуют обязательного контроля и поддержания объема циркулирующей крови. Осмотические диуретики действуют более физиологично, но они таят

в себе угрозу развития синдрома отдачи, особенно с учетом резкого повышения проницаемости ГЭБ, причем на фоне тяжелого ОНГМ распознать этот синдром не представляется возможным. Используя таблицу диагностики ОНГМ, мы четко выявили развитие синдрома отдачи при использовании в целях дегидратации 40% глюкозы, раствора мочевины. На фоне применения маннитола мы также в ряде случаев наблюдали нарастание симптомов отека мозга, но отнести их однозначно за счет маннитола не удалось. Требуются специальные исследования с использованием методов доказательной медицины. Следует отметить, что в случаях, когда имеется снижение уровня альбумина, нередко при ПМ, следует использовать в качестве осмотического дегидратирующего средства концентрированный 20% раствор альбумина, обладающий высоким осмотическим давлением; недостаточно изучена эффективность глицерола [18, 19, 21]. Сложным является вопрос о применении кортикостероидов для стабилизации ГЭБ, так как одновременно уменьшается пассаж антибиотиков [1, 3, 5, 9, 14, 20]. Этот вопрос также нуждается в специальном изучении. Чтобы повысить эффективность антибиотикотерапии в некоторых случаях прибегают к эндолумбальному введению антибиотиков [1, 8, 11]. При дислокации мозга, в условиях разобщения церебрального и спинального отделов субарахноидального пространства, это приводит к созданию высоких концентраций в спинальном отделе субарахноидального пространства и представляет угрозу развития побочных эффектов, а пассаж антибиотика в вещество головного мозга и церебральный отдел субарахноидального пространства не повышается. В этих случаях патогенетически более обосновано интракаротидное введение антибиотиков, что также требует проведения специальных исследований, которые усложняются очень ограниченными возможностями определения концентраций антибиотиков в веществе мозга (только на аутопсийном материале). Обязательным компонентом комплексной терапии ОНГМ является назначение препаратов, улучшающих мозговую кровоток, антиоксидантов и антигипоксантов, повышающих толерантность мозга к гипоксии. К сожалению, в условиях ОРИТ иногда пренебрегают механическим охлаждением мозга, которое также является важным фактором в повышении сохранности мозга в условиях ОНГМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В. и др. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами. *Consilium Medicum*. 2010; 12: 54–67.
2. Квитницкий-Рыжов Ю.Н., Степанова Л.В. Современное состояние проблемы лечения отека и набухания головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1989; 4: 40–7.
3. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громько Ю.Н. *Менингиты и энцефалиты. Серия: Актуальные инфекции*. СПб.; 2006.
4. Михайленко А.А., Покровский В.И. *Отек-набухание голов-*

- ного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных. М.: Медицина; 1997.
5. Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.Н. *Менингококковая инфекция*. М.: Медицина; 1976.
 6. Платонов И.А. Фактор внемозговых изменений в развитии системы формирования отека-набухания в мозге *Патологическая физиология*. 2008; 1: 8–12.
 7. Пилипенко В.В., Лобзин Ю.В., Карев В.Е., Резванцев М.В. Ликворологическая диагностика церебральных микровазкулярных нарушений в динамике бактериальных гнойных менингитов. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2011; 1: 19–24.
 8. *Рациональная фармакотерапия неотложных состояний. Руководство для практикующих врачей* / Под ред. Б.С. Брискина, А.Л. Верткина. М.: Литература; 2007; т. XVII.
 9. Скрипченко Н.В. и др. *Бактериальные менингиты у детей. Методическое пособие*. СПб.; 2012.
 10. *Самвелян В.М. Экспериментальная терапия отека головного мозга* / Под ред. Л.А. Матиняна. Ереван: Айастан; 1981.
 11. Яковлев С.В. Бактериальные менингиты в отделении и интенсивной терапии. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (11).
 12. Ярош О.А. Патогенез церебрального отека-набухания при бактериальном менингоэнцефалите. *Клиническая медицина*. 1995; 73 (6): 30–1.
 13. Barichello T., Generoso J.S., Milioli G., Elias S.G., Teixeira A.L. Pathophysiology of bacterial infection of the central nervous system and its putative role in the pathogenesis of behavioral changes. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013; 35 (1): 81–7.
 14. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012; 119 (5): 238–42.
 15. Coimbra R.S., Calegare B.F., Candiani T.M. A putative role for homocysteine in the pathophysiology of acute bacterial meningitis in children. *BMC Clin. Pathol.* 2014; 14 (1): 14–43.
 16. Новиков В.Е., Яснецов В.В. The role of mediator-metabolic factors in the development of brain edema-swelling. *Vcnexu fiziologicheskikh nauk*. 1996; 27 (2): 78–89.
 17. Ricci S., Gerlini A., Pammolli A. et al. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 444–60.
 18. van de Beek Poll and Diederik, Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (3): 557.
 19. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., Kaufman B.A., Roos K.L., Scheld W.M., Whitley R.J. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1267–84. doi: 10.1086/425368
 20. Van de Beek D., de Gans J., McIntyre P., Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: 346–51.
 21. Wall E.C., Ajdukiewicz K.M., Heyderman R.S., Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: 1110–8.
 5. Pokrovskiy V.I., Favorova L.A., Kostyukova N.N. *Meningococcal infection [Meningokokkovaya infektsiya]*. Moscow: Meditsina; 1976. (in Russian)
 6. Platonov I.A. Factor beyond brain changes in the development of the system of formation of edema-swelling in the brain. *Patologicheskaya fiziologiya*. 2008; 1: 8–12. (in Russian)
 7. Pilipenko V.V., Lobzin Yu.V., Karev V.E., Rezvantsev M.V. Liquorologic diagnosis of cerebral microvascular disturbances in the dynamics of bacterial purulent meningitis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2011; 1: 19–24. (in Russian)
 8. Rational pharmacotherapy of Emergency. *A guide for practitioners. [Ratsional'naya farmakoterapiya неотложных состояний]*. Eds B.S. Briskina, A.L. Vertkin. Moscow: Literatura; 2007; vol. XVII. (in Russian)
 9. Skripchenko N.V. et al. *Bacterial Meningitis in Children. [Bakterial'nye meningity u detey]*. Metodicheskoe posobie. St. Petersburg; 2012. (in Russian)
 10. Samvelyan V.M. *Experimental therapy of brain edema [Eksperimental'naya terapiya oteka golovnogogo mozga]*. Ed. L.A. Matinyan. Yerevan: Hayastan; 1981. (in Russian)
 11. Yakovlev S. V. Bacterial meningitis in the Department and intensive care. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (11). (in Russian)
 12. Yarosh O.A. Pathogenesis of cerebral edema-swelling in bacterial meningoencephalitis. *Klinicheskaya meditsina*. 1995; 73 (6): 30–1. (in Russian)
 13. Barichello T., Generoso J.S., Milioli G., Elias S.G., Teixeira A.L. Pathophysiology of bacterial infection of the central nervous system and its putative role in the pathogenesis of behavioral changes. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013; 35 (1): 81–7.
 14. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012; 119 (5): 238–42.
 15. Coimbra R.S., Calegare B.F., Candiani T.M. A putative role for homocysteine in the pathophysiology of acute bacterial meningitis in children. *BMC Clin. Pathol.* 2014; 14 (1): 14–43.
 16. Novikov V.E., Yasnetsov V.V. The role of mediator-metabolic factors in the development of brain edema-swelling. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1996; 27 (2): 78–89. (in Russian)
 17. Ricci S., Gerlini A., Pammolli A. et al. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 444–60.
 18. van de Beek Poll and Diederik, Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (3): 557.
 19. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., Kaufman B.A., Roos K.L., Scheld W.M., Whitley R.J. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1267–84. doi: 10.1086/425368
 20. Van de Beek D., de Gans J., McIntyre P., Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: 346–51.
 21. Wall E.C., Ajdukiewicz K.M., Heyderman R.S., Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: 1110–8.

Поступила 13.04.15

Received 13.04.15

REFERENCES

1. Vengerov Yu.Ya., Chentsov V.B., Nagibina M.V. et al. Modern principles of diagnostics and treatment of patients with purulent bacterial meningitis. *Consilium Medicum*. 2010; 12: 54–67. (in Russian)
2. Kvitmitskiy-Ryzhov Yu.N., Stepanova L.V. Current state of the problem of the treatment of edema and swelling of the brain. *Zhurnal Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1989; 4: 40–7. (in Russian)
3. Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromyko Yu.N. *Meningitis and Encephalitis. Series: Topical infection [Meningity i entsefalit]*. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
4. Mikhaylenko A.A., Pokrovskiy V.I. *Edema-swelling of the Brain in Comatose. States in Infected Patients [Otek-nabukhanie golovnogogo mozga pri komatoznykh sostoyaniyakh u infektsionnykh bol'nykh]*. Moscow: Meditsina; 1997. (in Russian)

Сведения об авторах:

Нагибина Маргарита Васильевна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; **Волкова Ольга Евгеньевна**, аспирант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; **Беликова Елена Владимировна**; врач-реаниматолог ГБУЗ РФ ИКБ № 2; **Байкова Лидия Борисовна**, врач-реаниматолог ГБУЗ РФ ИКБ № 2; **Чернышев Дмитрий Владимирович**, врач-реаниматолог ГБУЗ РФ ИКБ № 2; **Тишкевич Олег Александрович**, врач-патологоанатомического отделения ГБУЗ РФ ИКБ № 2; **Пархоменко Юрий Георгиевич**, доктор мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ РФ ИКБ № 2.