



НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, А.А. Жирков, А.А. Вильниц, Г.Ф. Железникова,
К.В. Жданов

Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург,
Россия

Neuroimmunoendocrine dysfunctions in case of bacterial purulent meningitis in children

L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov, A.A. Vilnits, G.F. Zheleznikova, K.V. Zhdanov
Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель: исследовать нейроиммуноэндокринные дисфункции у детей с бактериальными гнойными менингитами и определить их значение в характере течения и исходах заболевания.

Материалы и методы: обследовано 56 детей, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней с диагнозом «Бактериальный гнойный менингит». Помимо стандартного клинического, биохимического и гемостазиологического анализа, исследованы концентрации цитокинов технологией xMAP; иммуноглобулинов А, М, G — методом количественной иммунотурбидиметрии; кортизола, нейроспецифических белков — методом иммуноферментного анализа; субпопуляций лимфоцитов крови — методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты: выявлены различные изменения лабораторных показателей, характеризующих нейроиммуноэндокринные дисфункции, в зависимости от тяжести течения и исхода бактериального гнойного менингита. У детей с более тяжёлым течением заболевания в остром периоде в сыворотке крови достоверно увеличены содержание белка S-100, концентрация гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и снижена концентрация субъединицы ВВ продуцируемого тромбоцитами фактора роста. При формировании в исходе заболевания выраженных неврологических последствий в периоде реконвалесценции обнаружена более высокая концентрация нейронспецифической енолазы, относительного содержания натуральных киллеров, более низкая концентрация моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 по сравнению с благоприятным неврологическим исходом.

Заключение: результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности на основании оценки нейроиммуноэндокринных дисфункций более точного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания, что крайне важно для определения терапевтической тактики как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции бактериального гнойного менингита.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, белок S-100, нейронспецифическая енолаза, гормоны, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, дети.

Abstract

Objective: to study neuroimmunoendocrine dysfunctions in children with bacterial purulent meningitis and to determine their value in the character of the disease course and outcomes.

Materials and methods. 56 children hospitalized to Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases with the diagnosis of bacterial purulent meningitis were examined. Besides standard clinical, biochemical and hemostasis tests there were studied concentration of cytokines by xMAP technology; A, M, and G immunoglobulins — by quantitative immunoturbidimetric method; cortisol, neurospecific proteins — by immune-enzyme test; blood subpopulations of lymphocytes — by flow cytometry method.

Results. Different changes of laboratory indicators characterizing neuroimmunoendocrine dysfunctions dependent on severity of the course and outcome of bacterial purulent meningitis were identified. Children with more severe course of the disease during its acute period had a reliable increase of S-100 protein in blood serum, concentration of granulocyte colony-stimulating, and concentration of BB subunit produced by growth factor platelets was decreased. In case of the formation of expressed neurologic consequences within the disease outcome, higher concentration of neurospecific enolase, relative content of natural killers, and lower concentration of monocytic chemoattractant protein 1 were identified during the period of convalescence in comparison with a favorable neurologic outcome.

Conclusion. The results of the study give evidence of the possibility of more accurate early prognosis of the disease course and outcome on the basis of evaluation of neuroimmunoendocrine dysfunctions and this is extremely important to determine therapy management during both acute and convalescence periods of bacterial purulent meningitis.

Key words: bacterial purulent meningitis, S-100 protein, neurospecific enolase, hormones, cytokines, subpopulations of lymphocytes, immunoglobulins, children.

Введение

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) отличаются тяжелым течением, высокой частотой возникновения осложнений в остром периоде и формированием резидуального неврологического дефицита в периоде реконвалесценции [1, 2]. Характер течения и исход инфекционного заболевания определяются не только особенностями возбудителя, но и индивидуальными компенсаторными реакциями макроорганизма, прежде всего согласованными реакциями нервной, иммунной и эндокринной систем, обеспечивающими поддержание гомеостаза и организацию защитных реакций [15, 16]. Дисбаланс в работе этих систем может сопровождаться развитием осложнений, приводить к затяжному патологическому процессу либо, в крайних случаях, к летальному исходу, тогда как согласованное нейроиммуноэндокринное взаимодействие приводит к саногенезу и выздоровлению больного.

Для оценки нейроиммуноэндокринных дисфункций в лабораторных условиях может быть проведено исследование основных критически важных показателей, характеризующих степень повреждения мозга, нарушений ключевой адаптивной эндокринной системы — гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, изменения в реакциях гуморального и клеточного иммунного ответа. Определение в биологических средах нейроспецифических белков (НСБ), к числу которых относят белок S-100, нейронспецифическую енолазу (NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и некоторые другие, используют как критерий тяжести повреждения мозга [3–5]. Исследования уровня гормонов гипофизарно-адреналовой оси (кортизола и адренокортикотропного гормона — АКТГ) проводят редко [6–9], так же, как и исследования иммунологических показателей [10–14], что позволяет сделать вывод о недостаточной изученности роли нейроиммуноэндокринных дисфункций в процессах пато- и саногенеза БГМ.

Цель исследования — изучить нейроиммуноэндокринные дисфункции у детей с БГМ и определить их значение в характере течения и исходах заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное обследование 56 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом БГМ (средний возраст $5,46 \pm 0,86$ лет). Девочки составили 46,4% ($n = 26$), мальчики 53,6% ($n = 30$). У 31 ребенка верифицирован менингококковый менингит, у 12 — гемофильный, у 6 — пневмококковый, у 1 — листериозный, у 6 детей этиология БГМ не верифицирована.

Помимо стандартных лабораторных показателей исследовали уровни белка S-100, нейронспецифической енолазы (NSE), кортизола, АКТГ, иммуноглобулинов, цитокинов, субпопуляций лимфоцитов крови в остром периоде заболевания (1–3-е сутки) и в стадии ранней реконвалесценции (на 7–30-е сутки в зависимости от тяжести течения болезни). Дети были разделены на группы в зависимости от тяжести заболевания и его исхода. В исследование включены только выжившие пациенты. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей (средний возраст $8,1 \pm 2,15$ лет).

Стандартные гематологические, биохимические и гемостазиологические исследования выполнены на автоматических анализаторах SYSMEX XP-300 (Япония), Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия), StaCompact (Франция). Концентрацию НСБ, кортизола, АКТГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «INFINITI» (TECAN, Австрия). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проведено на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Beckton Dickenson, BD) с помощью тест-системы BD MultiTEST IMK Kit (cat. № 350503). Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе A25 (BioSystems). Уровень цитокинов в сыворотке крови исследовали на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP с использованием панели Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1. Статистический анализ проводился с помощью программ GraphPad Prism 5.0 и Microsoft Excel с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ клинических данных показал, что все дети поступали в стационар по экстренным показаниям на 1–5-е сутки заболевания с общемозговой, общеинфекционной и менингеальной симптоматикой (фебрильная лихорадка, головная боль, рвота, вялость, сонливость, светобоязнь). По тяжести состояния все пациенты с поступления госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Пациенты провели в стационаре от 8 до 50 суток.

В зависимости от выраженности проявлений внутричерепной гипертензии, синдрома системной воспалительной реакции, необходимости искусственной вентиляции легких и экстракорпоральных методов терапии больные были разделены на группы с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести. Крайне тяжелая степень тяжести БГМ установлена у 36 детей (64,3%), тяже-

лая — у 20 детей (35,7%). По исходу заболевания дети также были разделены на 2 группы. Первую составили пациенты, выздоровевшие полностью либо сформировавшие легкий неврологический дефицит, поддающийся полной коррекции ($n = 31$, 55%), во вторую группу включены дети, сформировавшие стойкий неврологический дефицит, не поддающийся полностью комплексными методами реабилитации ($n = 25$, 45%).

С учетом различий в возрастной структуре обследованных больных результаты клинического анализа крови сравнивали с диапазоном нормальных значений для каждого возрастного периода. В целом по группе, несмотря на некоторые различия, обусловленные возрастом, характерными для БГМ в остром периоде являлись лейкоцитоз ($X_{cp.} 18,6 \pm 1,45 \times 10^9$ кл/л), нейтрофилия ($X_{cp.} 82,7 \pm 2,19\%$) и палочкоядерный сдвиг ($X_{cp.} 24,9 \pm 3,57\%$), которые нормализовались к периоду реконвалесценции. С-реактивный белок в крови детей в остром периоде БГМ возрастал в среднем до $217,9 \pm 26,7$ мг/л, к периоду реконвалесценции снижался до нормальных

значений. При анализе показателей плазменного звена системы гемостаза в остром периоде отмечено увеличение содержания фибриногена до $6,67 \pm 0,52$ г/л, удлинение протромбинового времени (до $16,8 \pm 0,56$ с), увеличение международного нормализованного отношения (до $1,35 \pm 0,05$), активированное частичное тромбопластиновое время находилось на верхней границе диапазона нормы, тромбиновое время — в пределах референсных значений. Полученные результаты имели широкий индивидуальный разброс в зависимости от степени нарушений гемостаза, наличия или отсутствия ДВС-синдрома, проведения заместительной терапии донорской плазмой. Не выявлено достоверных различий стандартных гематологических, биохимических и гемостазиологических показателей в зависимости от степени тяжести и исхода БГМ.

Исследование иммунологических показателей выявило значительные изменения как в гуморальном (общие иммуноглобулины, цитокины), так и в клеточном звене (субпопуляционный состав лимфоцитов) при БГМ у детей (табл.).

Таблица

Иммунологические показатели крови у детей с бактериальным гнойным менингитом

Me [$Q_{25} - Q_{75}$]			
Показатели, единицы измерения	Контрольная группа	Острый период	Период реконвалесценции
Иммуноглобулины			
	n = 15	n = 8	n = 6
IgA, г/л	1,1 [0,5 – 1,2]	0,3 [0 – 1,8]	1,4 [0,7 – 2,9]
IgM, г/л	1,4 [1,2 – 1,9]	0,7 [0,5 – 1,1] *	1,1 [0,9 – 1,6]
IgG, г/л	8,6 [7,8 – 11,2]	6,4 [3,5 – 10,1] *	10,4 [7,9 – 11,7]
Цитокины			
	n = 15	n = 37	n = 29
IL-6, pg/ml	5,7 [4,1 – 7,8]	50,4 [10,4 – 524,1] *	5,2 [3,0 – 12,6]
IL-8, pg/ml	22,2 [18,9 – 25,5]	33,7 [18,7 – 102,4] *	35,6 [9,1 – 132,9]
IL-1b, pg/ml	3,2 [3,2 – 3,6]	0,7 [0 – 1,8] *	2,0 [1,1 – 4,2] **
TNF- α , pg/ml	71,9 [69,7 – 80,6]	44,5 [34,0 – 65,7] *	47,0 [28,9 – 82,1] *
IFN- γ , pg/ml	16,9 [14,9 – 25,6]	33 [10,9 – 123,6]	21,4 [15,5 – 36,2]
IL-10, pg/ml	8,7 [6,9 – 10,5]	22,2 [10,1 – 57,7] *	7,8 [1,8 – 8,7] *, **
IL-4, pg/ml	2,8 [2,3 – 3,0]	1,6 [0,9 – 3,2] *	1,8 [0,9 – 2,3] *
G-CSF, pg/ml	101 [88 – 111]	196 [104 – 1309] *	140 [88 – 766]
PDGF-BB pg/ml	267 [223 – 449]	885 [225 – 1907] *	2703 [396 – 5179] *, **
MCP-1, pg/ml	25 [19 – 32]	44 [30 – 129] *	40,4 [17,8 – 112,5]
Субпопуляционный состав лимфоцитов			
	n = 15	n = 24	n = 26
T-cells, %	72,5 [66,0 – 79,8]	50,7 [43,7 – 61,9] *	70,9 [62,7 – 76,9] **
Th, %	35,6 [32,0 – 52,9]	30,9 [25,4 – 37,7] *	41,4 [34,7 – 48,0] **
CTL, %	27,8 [21,6 – 34,4]	16,0 [11,7 – 23,2] *	23,1 [17,2 – 28,5] **
NK, %	9,0 [6,0 – 13,8]	3,2 [1,8 – 5,4] *	3,5 [1,4 – 5,7] *

Показатели, единицы измерения	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
	Контрольная группа	Острый период	Период реконвалесценции
B-cells, %	14,6 [13,3 – 19,9]	43,8 [29,1 – 52,4] *	21,5 [15,2 – 33,0] *, **
Th/CTL	1,4 [1,0 – 1,8]	2,0 [1,3 – 2,7] *	1,7 [1,4 – 2,5] *

* – достоверные отличия от контрольной группы; ** – достоверные отличия от острого периода; IgA – иммуноглобулин А; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-1b – интерлейкин-1b; TNF-a – фактор некроза опухоли-а; IFN-γ – интерферон-γ; IL-10 – интерлейкин-10; IL-4 – интерлейкин-4; G-CSF – гранулоцитарный-колониестимулирующий фактор; PDGF-BB – субъединица BB продуцируемого тромбоцитами фактора роста; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; T-cells – Т-клетки; Th – Т-хелперы; CTL – цитотоксические Т-лимфоциты; NK – натуральные киллеры; B-cells – В – клетки.

В остром периоде установлено снижение уровней иммуноглобулинов, достоверное для IgM и IgG, которое нормализовалось к периоду реконвалесценции (см. табл.). Выявлен значительный дисбаланс в уровне про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (см. табл.). Так, в остром периоде достоверно увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, но снижалось количество IL-1b, TNF-a, что может определяться последовательностью активации их синтеза в очагах инфекции. При исследовании цитокинов с противовоспалительным действием в остром периоде выявлен рост IL-10, но снижение уровня IL-4. Среди хемокинов и факторов роста в остром периоде БГМ в сыворотке крови выявлено увеличение концентрации IL-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (G-CSF), субъединицы BB продуцируемого тромбоцитами фактора роста (PDGF-BB). К периоду реконвалесценции содержание IL-6 и IL-1b практически нормализовалось, содержание IL-4, TNF-a, IL-8, MCP-1 значимо не изменялось, уровень IL-10 существенно снизился, тогда как концентрация PDGF-BB резко возросла (см. табл.), что позволяет предположить особую роль этого фактора роста в процессе выздоровления от БГМ.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов при БГМ в остром периоде выявило снижение относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов (Th), цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и натуральных киллеров (NK) по сравнению с контрольной группой. При этом коэффициент Th/CTL в остром периоде БГМ увеличивался, а доля В-клеток более чем вдвое превышала аналогичный показатель контрольной группы (см. табл.). К периоду реконвалесценции содержание Т-лимфоцитов, Th, CTL нормализовалось, тогда как содержание В-клеток и NK продолжало отличаться от нормы.

При исследовании гормонального статуса при БГМ установлено достоверное увеличение уровня кортизола по сравнению с контрольной группой (697 [189 – 1871] нмоль/л в остром периоде и в стадии реконвалесценции 538 [473 – 654] нмоль/л

против 391 [226 – 486] нмоль/л в контрольной группе). При этом уровень АКТГ изменялся незначительно.

Маркер повреждения астроглии (белок S-100) в среднем в 2 раза превышал показатель в контрольной группе (61,0 [44,4 – 115,0] нг/л против 39,0 [29,0 – 79,0] нг/л соответственно), тогда как уровень маркера повреждения нейронов (NSE) не имел достоверных отличий от контроля, что соответствовало клиническим симптомам преимущественного поражения оболочек головного мозга у обследованной группы детей. Обращало на себя внимание увеличение уровня белка S-100 к стадии реконвалесценции (93,5 [47,0 – 199,8] нг/л).

Обнаружены достоверные различия некоторых лабораторных показателей в зависимости от степени тяжести БГМ. У детей с крайне тяжелым течением БГМ по сравнению с тяжелым достоверно увеличено содержание белка S-100 (рис. 1А) и концентрация G-CSF (рис. 1Б), снижено содержание PDGF-BB (рис. 1В). В периоде реконвалесценции достоверных различий между группами не обнаружено, но тенденция к увеличению белка S-100 и G-CSF и снижению PDGF-BB в группе с крайне тяжелым течением БГМ сохранялась.

При анализе лабораторных показателей в зависимости от исхода заболевания в остром периоде различий не выявлено, однако в стадии реконвалесценции обнаружено достоверное увеличение концентрации NSE (рис. 2А), относительного содержания натуральных киллеров (рис. 2Б) и снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) (рис. 2В) у детей со стойкими неврологическими отклонениями, что может свидетельствовать о нейроиммуноэндокринных дисфункциях в стадии ранней реконвалесценции у детей с резидуальными неврологическими последствиями БГМ.

Анализ клинических данных не выявил связи между степенью тяжести БГМ и частотой формирования неблагоприятных исходов, что может быть обусловлено индивидуальными особенностями и тактикой терапии. Однако в случае формирования неблагоприятного неврологического

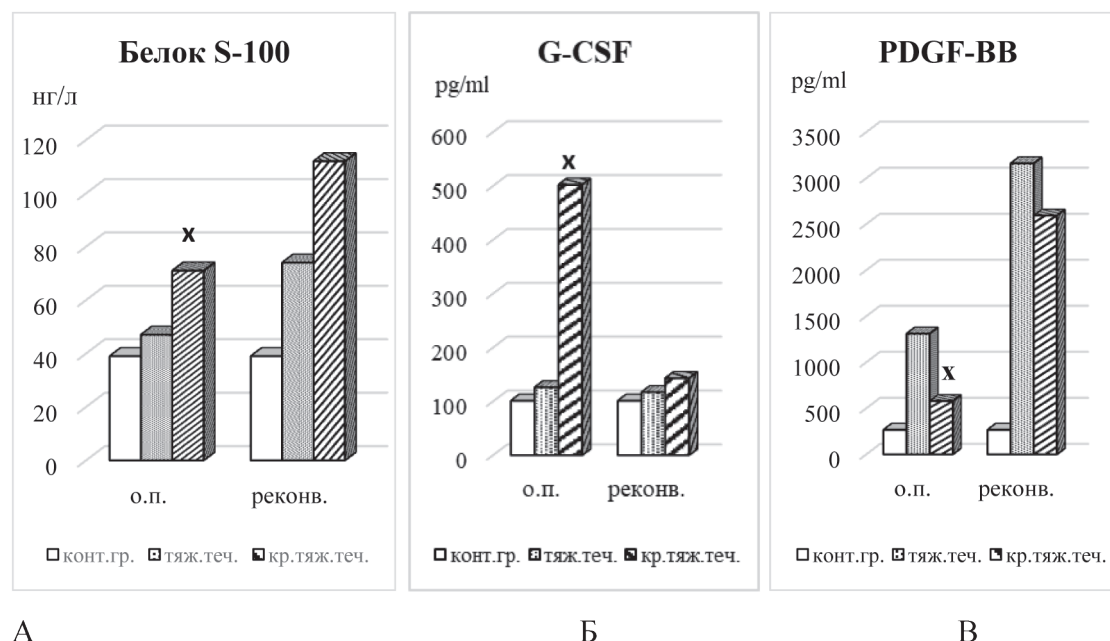


Рис. 1. Лабораторные показатели при различной тяжести течения бактериального гнойного менингита у детей: А — белок S-100, Б — G-CSF, В — PDGF-BB, х — достоверные различия между группами

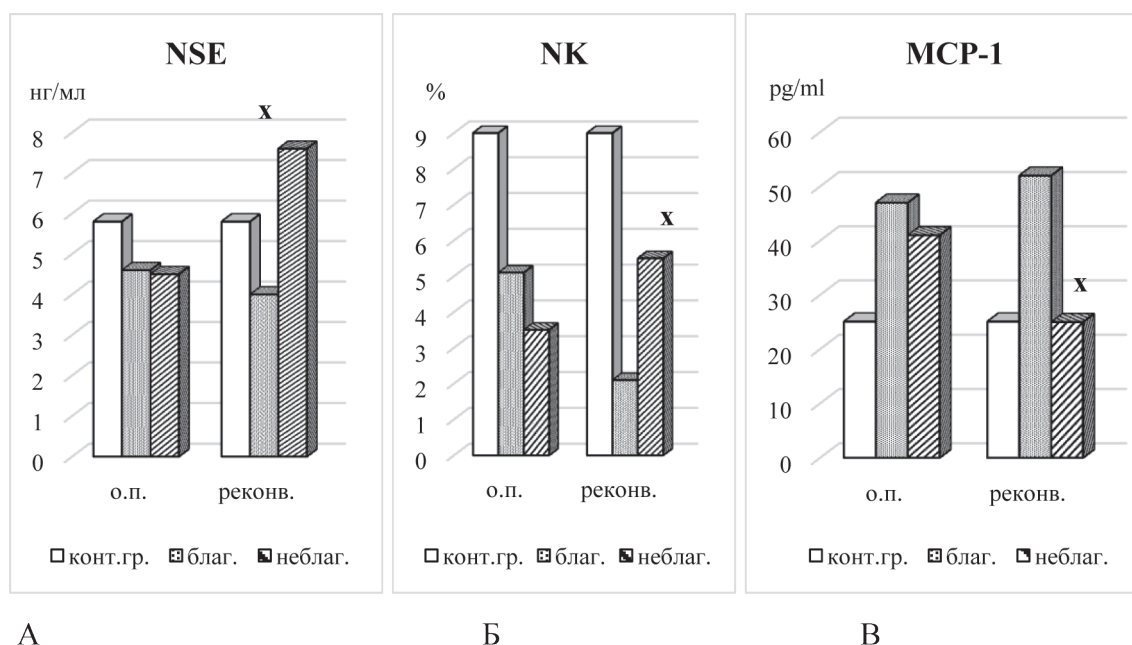


Рис. 2. Лабораторные показатели при различных неврологических исходах бактериального гнойного менингита у детей: А — NSE, Б — NK, В — MCP-1, х — достоверные различия между группами

исхода у детей с тяжелой степенью тяжести БГМ уровень белка S-100 в остром периоде имел тенденцию к увеличению по сравнению с благоприятным исходом (Me 61 vs 46 нг/л), а уровень кортизола — к снижению (Me 186 vs 697 нмоль/л). Та же закономерность в отношении кортизола наблюда-

лась в группе больных с крайне тяжелой степенью тяжести БГМ. При неблагоприятном исходе медиана уровня кортизола в остром периоде у этих больных ниже, чем при благоприятном (Me 748 vs 1752 нмоль/л). В то же время уровень белка S-100 в сыворотке крови ниже при неблагоприятном

неврологическом исходе у этой группы пациентов (Ме 67 vs 114,5 нг/л). Не выявлено различий в уровне NSE и иммунологических показателей крови при разных исходах БГМ у детей с крайне тяжелой степенью тяжести болезни.

Заключение

Прогнозирование характера течения и исхода БГМ у детей, основанное только на клинических проявлениях и данных рутинного лабораторного обследования, крайне сложно. Полученные данные отражают значимость нейроиммуноэндокринных дисфункций в определении тяжести течения БГМ и его исхода у детей. Для крайне тяжелой степени тяжести БГМ в остром периоде характерно значительное увеличение маркера повреждения астроцитарной глии белка S-100, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на фоне снижения тромбоцитарного фактора роста. Характерными признаками нейроиммуноэндокринных дисфункций у детей, сформировавших тяжелый неврологический дефицит, в стадии ранней реконвалесценции являлись увеличение в сыворотке крови уровней маркера повреждения нейронов — NSE, натуральных киллеров, снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка по сравнению с группой детей, полностью выздоровевших или сформировавших транзиторные неврологические последствия. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности более точного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания на основе выявления нейроиммуноэндокринных дисфункций, что крайне важно для определения терапевтической тактики как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции БГМ.

Литература

1. Жданов К.В., Иванов К.С., Захаренко С.М. и др. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь. // Военно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336, № 1. — С. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>.
2. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю. и др. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? // Детские инфекции. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 28 — 34. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34.
3. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 — биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2016. — Т. 50, № 4. — С. 16-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29423702>.
4. Sokhan A., Zots Y., Gavrylov A. et al. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis. // Georgian Med News. — 2017. — Vol. 270. — P. 65-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972486/>.
5. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Монахова Н.Е., Григорьев С.Г. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62, № 4. — С. 204 — 210. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210.
6. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 50 — 57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57.
7. Козько В.Н., Зоц Я.В., Соломенник А.О. и др. Состояние гормонального профиля в сыворотке крови у больных с острыми бактериальными менингитами. // Медицинские новости. — 2018. — № 11. — С. 87 — 90. — <https://elibrary.ru/item.asp?id=36517286>.
8. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Жирков А.А. и др. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 21 — 28. — DOI: 10.17816/PED11421-28.
9. Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Макаренкова Е.В., Бессонова Т.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей // Инфекционные болезни. — 2022. — Т. 20. — № 1. — С. 107 — 119. — DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119.
10. Балмасова И.П., Венгеров Ю.Я., Раздобарина С.Е., Нагибина М.В. Иммунопатогенетические особенности бактериальных гнойных менингитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — Т. 19, № 5. — С. 4 — 9. — <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22491030>.
11. Алексеева Л.А., Мазаева Е.М., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Цитокины цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 54 — 59.
12. Perdomo-Celis F., Torres M.A., Ostos H., Gutierrez-Achury J. et al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term Sequelae. // Biomarker insights. — 2015. — № 10. — P. 125 — 131. DOI: 10.4137/BMLS35005.
13. Жирков А.А., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 111 — 122. — DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255.
14. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V., Caraș I. Serum cytokine and chemokine profiles of patients with confirmed bacterial and viral meningitis. Revista Romana de Medicina de Laborator. — 2023. — Vol. 31. — № 4. — P. 315-324. DOI: 10.2478/rrlm-2023-0023.
15. Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. — Кн. 2. — 4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 743 с. — ISBN 978-5-93929-219-1.
16. Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. — Кн. 1. — 4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 660 с. — ISBN 978-5-93929-218-4.

References

1. Zhdanov K.V., Ivanov K.S., Zaharenko S.M. i dr. Meningococcal infection: early clinical diagnosis and emergency care. // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 2015. — T. 336, № 1. — S. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>. (in Russian).
2. Vil'nic A.A., Skripchenko N.V., Gorelik E.Ju. i dr. Bacterial purulent meningitis in children: is there light at the end of the tunnel? // Detskie infekcii. — 2021. — T. 20. — № 4. — S. 28-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34. (in Russian).

3. Skripchenko N.V., Shirokova A.S. Neuron-specific enolase and S100 protein are biomarkers of brain damage. Status of the issue and clinical application. // *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. — 2016. — Т. 50. — № 4. — С. 16-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29423702>. (in Russian).
4. Sokhan A., Zots Y., Gavrylov A. et al. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis. // *Georgian Med News*. — 2017. — Vol. 270. — P. 65-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972486/>.
5. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Monahova N.E., Grigor'ev S.G. Markers of damage to neurons and glia in the cerebrospinal fluid during meningitis in children. // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. — 2017. — Т. 62. — № 4. — С. 204 — 210. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210. (in Russian).
6. Maljugina T.N., Zaharova I.S. Study of the level of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in children with neuroinfections. // *Zhurnal Infektologii*. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 50-57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57. (in Russian).
7. Koz'ko V.N., Zoc Ja.V., Solomennik A.O. i dr. The state of the hormonal profile in the blood serum in patients with acute bacterial meningitis. // *Medicinskie novosti*. -2018. — № 11. — С. 87-90. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36517286>. (in Russian).
8. Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Makarenkova E.V., Zhirkov A.A., i dr. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. // *Pediatr*. — 2020. — Т. 11. — № 4. — С. 21-28. DOI: 10.17816/PED11421-28. (in Russian).
9. Skripchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Makarenkova E.V., Bessonova T.V. Hormones and cytokines as biomarkers of severe infections in children. *Infekcionnye bolezni*. 2022. — Т. 20. - № 1. — С. 107 — 119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119. (in Russian).
10. Balmasova I.P., Vengerov Ju.Ja., Razdobarina S.E., Nagibina M.V. Immunopathogenetic features of bacterial purulent meningitis. // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2014. — Т. 19. — № 5. — С. 4—9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22491030>. (in Russian).
11. Alekseeva L.A., Mazaeva E.M., Skripchenko N.V., Monahova N.E., Bessonova T.V. Cytokines of cerebrospinal fluid in meningitis in children. // *Zhurnal Infektologii*. — 2014. — Т. 6. — № 1. — С. 54-59. (in Russian).
12. Perdomo-Celis F., Torres M.A., Ostos H., Gutierrez-Achury J. et al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term Sequelae. // *Biomarker insights*. — 2015. — № 10. — P. 125 — 131. DOI: 10.4137/BMI.S35005.
13. Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Monahova N.E., Bessonova T.V. Major and minor subpopulations of lymphocytes in the blood and cerebrospinal fluid in meningitis in children. // *Infekcija i immunitet*. 2021. — Т. 11. — № 1. — С. 111-122. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255. (in Russian).
14. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V., Caraș I. Serum cytokine and chemokine profiles of patients with confirmed bacterial and viral meningitis. *Revista Romana de Medicina de Laborator*. — 2023. — Vol. 31. — № 4. — P. 315-324. DOI: 10.2478/rrlm-2023-0023.
15. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 2. Saint Petersburg, 2011: 743 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-219-1.
16. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 1. Saint Petersburg, 2011: 660 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-218-4.

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioxiimiya@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Вильниц Алла Ароновна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: vilnitz@mail.ru

Железникова Галина Фёдоровна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Жганов Константин Валерьевич — и.о. директора Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: niidi@niidi.ru