

## ЦИТОКИНЫ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева<sup>1</sup>, Е.М. Мазаева<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Н.Е. Монахова<sup>1</sup>, Т.В. Бессонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Cytokines in cerebrospinal fluid in the case of meningitis in children

L.A. Alekseyeva, E.M. Mazayeva, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova

<sup>1</sup>Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** исследование про- и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости детей с менингитами различной этиологии в динамике заболевания.

**Материалы и методы:** обследовано 93 ребенка: у 29 диагностирован бактериальный гнойный менингит, у 42 – серозный менингит, у 22 – острая респираторная вирусная инфекция с менингеальной симптоматикой (контрольная группа). Дизайн – открытое сравнительное исследование. Концентрацию провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты обработаны статистически на компьютере с помощью стандартных программ Excel и Statistica 7.

**Результаты и обсуждение:** в остром периоде заболевания выявлена различная степень увеличения концентрации цитокинов, максимальная при бактериальных гнойных менингитах, особенно ИЛ-6 и ИЛ-10. Достоверно по сравнению с серозными менингитами увеличены концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10. В стадии реконвалесценции установлено снижение уровня цитокинов.

**Заключение:** увеличение концентрации цитокинов цереброспинальной жидкости в острой стадии бактериальных гнойных и серозных менингитов свидетельствует как о наличии общих закономерностей нейротрофического процесса, так и об особенностях, обусловленных возбудителем, а их увеличение в стадии реконвалесценции – о сохраняющемся интратекальном воспалении.

**Ключевые слова:** бактериальный гнойный менингит, серозный менингит, дети, цереброспинальная жидкость, цитокины.

#### Введение

Менингиты у детей часто протекают в тяжелой форме, заканчиваются формированием неврологического дефицита, что обуславливает актуальность изучения механизмов их пато- и саногенеза. Одним из основных лабораторных критериев постановки

#### Abstract

**The aim:** is to investigate pro- and anti-inflammatory cytokines in the cerebrospinal fluid of children with meningitis of different aetiology in the dynamics of the disease.

**Materials and methods:** there were examined 93 children: 29 of them had bacterial purulent meningitis, 42 ones – serous meningitis, and 22 – an acute respiratory viral infection of meningeal symptomatology (control group). The design of the investigation is an open comparative research. The concentration of proinflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines was defined by the solid-phase immune-enzyme assay. The results were processed statistically by computer standard programs Excel and Statistica 7.

**Results and discussion:** different levels of the cytokine concentration increase were detected in the acute period of the disease, the maximal one – in the case of bacterial purulent meningitis, IL-6 and IL-10 in particular. The concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 was significantly increased to compare with serous meningitis. The decrease of cytokine level was detected in the period of convalescence.

**Conclusion:** the cytokine concentration increase in the cerebrospinal fluid in the acute stage of bacterial purulent and serous meningitis indicates both the presence of common patterns of neuroinfectious process and the features caused by the agent, and their increase in the stage of convalescence demonstrates the remaining intrathecal inflammation.

**Key words:** bacterial purulent meningitis, serous meningitis, children, cerebrospinal fluid, cytokines.

диагноза является изменение состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), полученной при люмбальной пункции. Для бактериальных гнойных менингитов (БГМ) характерен значительный нейтрофильный плеоцитоз и высокий уровень общего белка в ЦСЖ, для серозных – умеренно выраженный плеоцитоз,

чаще моноцитарный, с нормальным или незначительно увеличенным уровнем общего белка. Проникновение клеток и белково-пептидных компонентов в интраклеточное пространство происходит с участием различных механизмов, приводящих к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Саниация ЦСЖ происходит в различные сроки и определяется не только возбудителем, но и индивидуальными компенсаторными реакциями макроорганизма. В механизмах воспаления и иммунной защиты при инфекционных заболеваниях значимую роль играют цитокины — пептидные молекулы, осуществляющие регуляцию согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы. Под их контролем проходит представление антигена, дифференцировка предшественников клеток иммунной системы, клеточная активация и пролиферация, экспрессия молекул адгезии и острофазный ответ [1–3]. Наличие цитокинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обусловлено секрецией периваскулярными макрофагами мозга, астроцитами, тканевыми базофилами, клетками микроглии, олигодендроцитами, а также переходом из сыворотки крови при увеличенной проницаемости ГЭБ [4–8]. Цитокины обладают плейотропным действием, однако некоторые из них (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) преимущественно способствуют развитию воспалительных реакций (провоспалительные цитокины), тогда как другие (ИЛ-4, ИЛ-10) — ингибируют воспаление (противовоспалительные цитокины). Установлено, что ИЛ-1 $\beta$  синтезируется в ответ на внедрение микроорганизмов, участвует в развитии местного воспаления и запуске острофазного ответа, ИЛ-6 регулирует развитие иммунного ответа, индуцирует синтез белков острой фазы в печени. ИЛ-8 является основным хемокином и в то же время обладает провоспалительным эффектом, непосредственно действуя на нейтрофилы, способствуя повышенной продукции супероксиданиона и увеличению бактерицидных свойств нейтрофилов [2, 3]. Противовоспалительные цитокины угнетают выработку провоспалительных цитокинов для предотвращения избыточных проявлений локального и системного воспаления. ИЛ-10 — ключевой регулятор иммунного ответа, супрессирует пролиферативный ответ Т-клеток и продукцию практически всех провоспалительных цитокинов, интерферона, подавляет транскрипцию генов цитокинов в нейтрофилах, уменьшает киллинг поглощенных макрофагами микроорганизмов [2, 3]. ИЛ-4 является одним из основных отрицательных регуляторов реакции клеточного иммунитета, стимулирующим преимущественно гуморальное звено иммунитета, активируя функциональную активность В-клеток, поддерживает пролиферацию тучных клеток, подавляет секрецию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО [2, 3].

При изучении патогенеза нейроинфекционных заболеваний важное значение придается основной направленности регуляторного действия цитокинов,

значимости их определения для клинической лабораторной диагностики. В ряде работ зарубежных и отечественных авторов показано увеличение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в острый период бактериальных гнойных и серозных менингитов [9–11]. Предложено их использование в неврологии и нейрохирургии в качестве раннего маркера воспаления и индуктора реакций острой фазы воспаления, скринингового показателя для выявления детей, имеющих воспалительные изменения со стороны ЦНС, для дифференциальной диагностики менингитов, прогноза течения нейроинфекционных заболеваний [12–17]. Исследуется связь цитокинов со стандартными показателями ЦСЖ — уровнем белка, глюкозы, цитозом [18, 19]. Однако данные, полученные разными авторами, противоречивы, что делает по-прежнему актуальной проблему изучения роли цитокинов ЦСЖ в патогенезе бактериальных и серозных менингитов и их значения для диагностики и прогноза заболевания.

**Цель исследования** — исследование про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ детей с менингитами различной этиологии в динамике заболевания.

#### Материалы и методы

Обследовано 93 ребенка в возрасте от 1 месяца до 18 лет, поступивших в клинику нейроинфекций НИИ детских инфекций ФМБА России с 2009 по 2013 г. У 71 ребенка диагностирован бактериальный гнойный или серозный менингит, у 22 — острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), протекающая с менингеальной симптоматикой (контрольная группа). У контрольной группы пациентов общее содержание белка и цитоза в ликворе были в норме. Среди 29 детей с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) у 15 установлена гемофильная этиология, у 13 — менингококковая, у 1 — этиология не уточнена. Среди 42 детей с серозными менингитами (СМ) у 22 верифицирована энтеровирусная этиология, у 4 — смешанная, у 1 — герпетическая, у 1 — парвовирусная. У 14 детей с СМ этиология не установлена. Стандартное исследование ликвора включало определение общего белка и цитоза с дифференциацией на поли- и моноклеары (реагенты Диахим-Ликвор, НПФ Абрис + , Санкт-Петербург, Россия). Концентрацию провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в цереброспинальной жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Измерение концентрации проведено на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия).

Результаты статистически обработаны на компьютере с помощью стандартных программ Microsoft Office Excel 2003–2007, Statistica 7. Оце-

нивали средние значения, стандартные ошибки в контрольной группе, группах с БГМ и СМ в острой стадии болезни и в период реконвалесценции. Достоверность различий между группами рассчитывали с использованием **t-критерия Стьюдента** (парного t-теста и t-теста с различными дисперсиями). Оценивали корреляционные взаимосвязи уровня цитокинов с общим белком и цитозом ликвора. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

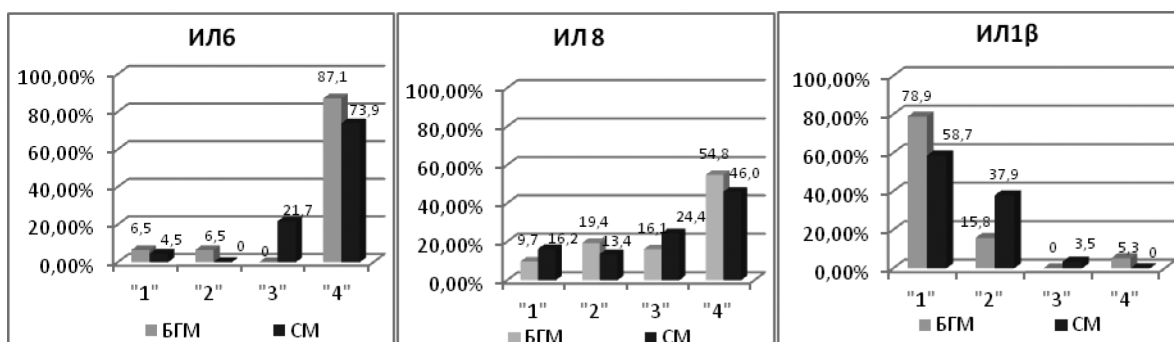
Установлено, что в 80% случаев у пациентов с ОРВИ концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ не превышали 10 пг/мл, лишь у 15% они находились в диапазоне от 11 до 50 пг/мл, и у одного ребенка уровень всех исследованных цитокинов превысил 100 пг/мл. Средние значения про- и противовоспалительных цитокинов в этой группе пациентов (контрольная группа) были приняты за условную «норму». В сыворотке крови значения цитокинов в норме по данным производителя тест-систем колеблются в пределах от 0 до 50 пг/мл. Полученные нами данные свидетельствуют о более низких значениях цитокинов в ликворе по сравнению с сывороткой крови здоровых людей. У части пациентов контрольной группы некоторое увеличе-

ние цитокинов, возможно, обусловлено кратковременным транзиторным воспалением мозговых оболочек, не сопровождающимся увеличением концентрации общего белка и цитоза в ликворе.

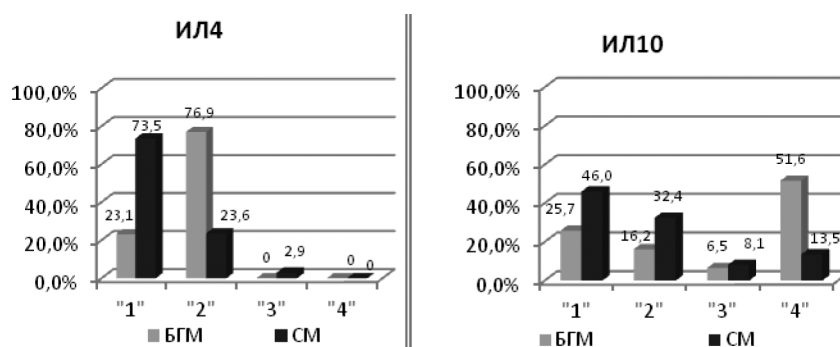
Анализ концентрации цитокинов в группах детей с бактериальными и серозными менингитами показал значительную их вариабельность — от значений, не превышающих условную «норму», до многократного увеличения концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Учитывая такую вариабельность и показатели в контрольной группе, были условно выделены 4 ранга значений: «1» — концентрации цитокинов в диапазоне 0–10 пг/мл (норма), «2» — в диапазоне 11–50 пг/мл (умеренное увеличение), «3» — в диапазоне 51–100 пг/мл (значимое увеличение), «4» — >100 пг/мл (выраженное увеличение). Сравнительный анализ частоты встречаемости различных рангов про- и противовоспалительных цитокинов в остром периоде бактериальных гнойных и серозных менингитов представлен на рисунке.

В остром периоде бактериальных гнойных и серозных менингитов в ЦСЖ среди провоспалительных цитокинов максимально увеличенной оказалась концентрация ИЛ-6. У 87,1% обследованных с БГМ и 73,9% с серозным менингитом concentra-

Провоспалительные цитокины



Противовоспалительные цитокины



**Рис.** Частота встречаемости различной степени увеличения про- и противовоспалительных цитокинов при бактериальных гнойных и серозных менингитах в остром периоде. «1» — диапазон концентраций 0–10 пг/мл (норма); «2» — диапазон концентраций 11–50 пг/мл (умеренное увеличение); «3» — диапазон концентраций 51–100 пг/мл (значимое увеличение); «4» — концентрации цитокинов >100 пг/мл (выраженное увеличение)

ции ИЛ-6 превышали 100 пкг/мл. Концентрация ИЛ-8 находилась в более низком диапазоне. Превышение 100 пкг/мл было зафиксировано у 54,8% детей с БГМ и 46% детей с СМ (см. рис.). Напротив, концентрации ИЛ-1 $\beta$  чаще находились в диапазоне, соответствующем норме (78,9% и 58,7% при БГМ и СМ соответственно) либо были умеренно увеличены (у 15,8% и 37,9% детей с БГМ и СМ соответственно). Анализ концентраций противовоспалительных цитокинов выявил различия в степени увеличения ИЛ-4 и ИЛ-10 в зависимости от нозологической формы. Уровень ИЛ-4 был в норме у большинства больных серозным менингитом (73,5%) и лишь у 23,1% — с бактериальным гнойным менингитом. Умеренное увеличение обнаружено у 76,9% детей с БГМ и 23,6% детей с серозным менингитом, с практическим отсутствием значимого и выраженного увеличения концентрации ИЛ-4. В то же время увеличение концентрации ИЛ-10, превышающее 100 пкг/мл, выявлено у 51,6% детей с БГМ и лишь у 13,5% — с серозным менингитом. У 46% детей с серозным менингитом и 25,7% с бактериальным гнойным концентрация ИЛ-10 не отличалась от значений контрольной группы (см. рис.).

В периоде реконвалесценции обнаружено значительное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ, что привело к перераспределению частот встречаемости различных рангов при бактериальных гнойных и серозных менингитах. Концентрация ИЛ-6 при БГМ у 25% находилась в пределах нормы, у 50% соответствовала «2» рангу, у 25% — «4». При СМ частота встречаемости рангов для ИЛ-6 составила 68,75%,

12,5%, 18,75% для «1», «2» и «3» рангов соответственно при отсутствии значений, превышающих 100 пкг/мл. Концентрация ИЛ-8 при БГМ в стадии реконвалесценции у большинства пациентов была умеренно увеличена и соответствовала «2» рангу (47,4%), у 21% детей была в норме. В диапазонах «3» и «4» ранга находилось по 15,8% значений ИЛ-8. При серозных менингитах распределение концентраций ИЛ-8 составило 43,3%, 26,7%, 16,7% и 13,3% для «1», «2», «3», и «4» рангов соответственно. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  в стадии реконвалесценции не отличалась от нормы у 93,75% детей как при бактериальном, так и при серозном менингите, у остальных была умеренно увеличена. Анализ концентраций противовоспалительных цитокинов в стадии реконвалесценции показал, что ИЛ-4 при БГМ в норме у 33,3% обследованных детей и у 66,7% — умеренно увеличен. При СМ у 93,5% концентрация ИЛ-4 не отличалась от нормы, у остальных (6,45%) соответствовала 2 рангу. Концентрация ИЛ-10 при БГМ у большинства детей в период реконвалесценции соответствовала норме (42,1%), либо была умеренно увеличена (31,5%). У 5,3% и 21,1% детей значения ИЛ-10 находились в пределах «3» и «4» рангов соответственно. При серозных менингитах концентрация ИЛ-10 у 96,9% детей не отличалась от нормы, у 3,1% была умеренно увеличена.

При расчете средних значений цитокинов установлено достоверное увеличение цитокинов в ЦСЖ в остром периоде по сравнению с контрольной группой: при бактериальных гнойных менингитах — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, при серозных менингитах — ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 (таб.). Сравни-

Таблица

### Концентрация цитокинов в цереброспинальной жидкости в разные стадии бактериальных гнойных и серозных менингитов

Цитокины	Период заболевания	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл)		
		M $\pm$ m		
		БГМ, n=31	СМ, n=42	Контроль, n=22
ИЛ-1	Острый	17,9 $\pm$ 3,8 <sup>*◦</sup>	5,05 $\pm$ 0,89	2,69 $\pm$ 0,84
	Реконвалесценции	4,96 $\pm$ 2,05	5,86 $\pm$ 0,82	
ИЛ-6	Острый	650,5 $\pm$ 64,0 <sup>*◦▪</sup>	330,82 $\pm$ 42,2 <sup>◦</sup>	5,91 $\pm$ 1,83
	Реконвалесценции	27,95 $\pm$ 5,12 <sup>*</sup>	16,84 $\pm$ 6,75	
ИЛ-8	Острый	182,5 $\pm$ 38,23 <sup>◦</sup>	145,2 $\pm$ 24,81 <sup>◦</sup>	14,33 $\pm$ 7,71
	Реконвалесценции	40,8 $\pm$ 9,19	22,31 $\pm$ 5,28	
ИЛ-4	Острый	19,33 $\pm$ 3,48 <sup>*</sup>	4,25 $\pm$ 0,33	8,96 $\pm$ 3,16
	Реконвалесценции	12,67 $\pm$ 2,96	9,42 $\pm$ 2,69	
ИЛ-10	Острый	230,5 $\pm$ 73,21 <sup>◦</sup>	30,62 $\pm$ 6,8 <sup>◦</sup>	1,15 $\pm$ 0,34
	Реконвалесценции	54,03 $\pm$ 18,12 <sup>**</sup>	0,84 $\pm$ 0,23	

\* — достоверные отличия от контроля (p<0,05);

◦ — достоверные отличия острого периода от периода реконвалесценции (p<0,05);

▪ — достоверные отличия БГМ и СМ (p<0,05).

тельный анализ показал, что при БГМ по сравнению с СМ в остром периоде достоверно увеличены концентрации ИЛ-1 (в 3 раза), ИЛ-6 (в 2 раза), ИЛ-4 (в 4,5 раза), ИЛ-10 (в 7,5 раз).

В стадии реконвалесценции БГМ концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 достоверно превышали контрольные показатели. При СМ отмечена тенденция к увеличению концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с нормой. В этот период концентрация ИЛ-10 была достоверно выше при БГМ по сравнению с серозным менингитом.

Сопоставление концентрации цитокинов со стандартными показателями ЦСЖ в остром периоде БГМ выявило положительную корреляционную связь между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и уровнем общего белка ( $r=0,7$ ,  $p=0,009$ ), ИЛ-1 $\beta$  и цитозом ( $r=0,6$ ,  $p=0,038$ ), ИЛ-6 и цитозом ( $r=0,6$ ,  $p=0,031$ ). Сопоставление концентраций цитокинов выявило наличие значимой корреляционной связи между ИЛ-8 и ИЛ-10 в острый период БГМ ( $r=0,9$ ,  $p=0,0001$ ). В стадии реконвалесценции при БГМ выявлена также положительная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-1 и общим белком ЦСЖ ( $r=0,9$ ,  $p=0,06$ ), а также ИЛ-8 и цитозом ( $r=0,7$ ,  $p=0,05$ ). При серозном менингите в острую фазу обнаружена положительная корреляционная связь между ИЛ-1 $\beta$  и общим белком ( $r=0,9$ ,  $p=0,0001$ ), ИЛ-1 $\beta$  и цитозом ( $r=0,8$ ,  $p=0,001$ ), ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $r=0,6$ ,  $p=0,03$ ). В стадии реконвалесценции выявлена положительная корреляционная связь между цитозом и ИЛ-10 ( $r=0,8$ ,  $p=0,03$ ).

Полученные данные свидетельствуют о нарастании концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ в острый период заболевания при БГМ и СМ, что отражает общую ответную реакцию организма, сопровождающуюся развитием интратекального воспаления и активацией иммунных реакций в ответ на внедрение инфекционного агента в оболочку и ткань мозга. Из провоспалительных цитокинов наиболее выраженное увеличение отмечено у ИЛ-6 как при бактериальном гнойном, так и при серозном менингитах, что, вероятно, обусловлено повышенной активностью эндотелиоцитов и глиальных клеток в ответ на воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло ЦНС [8]. Увеличение ИЛ-8 в ЦСЖ было менее значительным, однако выявлено как при БГМ, так и при СМ. Его действие направлено на нейтрализацию бактерий, вирусов и продуктов их жизнедеятельности в интратекальном пространстве. ИЛ-1 $\beta$  показал минимальное увеличение концентрации в остром периоде менингитов, что, возможно, обусловлено проведением люмбальной пункции не в первые часы и сутки заболевания, а, как правило, спустя 1–2 суток от его начала. Умеренное увеличение ИЛ-1 $\beta$ , возможно, обусловлено также

гиперпродукцией ИЛ-6, который может снижать уровень ИЛ-1 $\beta$ , а также действием его антагониста, вырабатываемого моноцитами и нейтрофилами. Возможна также экспрессия рецепторного аппарата для антагониста ИЛ-1 $\beta$  цитокином ИЛ-10 [3]. Обратило на себя внимание значительное увеличение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в остром периоде, максимальное при БГМ, что, вероятно, оказывает протективное действие и препятствует чрезмерному развитию воспалительных интратекальных реакций. В то же время ИЛ-4 был умеренно увеличен, как в острый период заболевания, так и в стадии реконвалесценции при бактериальных гнойных и серозных менингитах. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ к периоду реконвалесценции коррелировало с улучшением в клинической картине заболевания, однако показатели не достигали нормы.

### Заключение

Таким образом, выявлено увеличение различной степени про- и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных и серозных менингитах, свидетельствующее как об общих закономерностях нейроинфекционного процесса, так и об особенностях, обусловленных возбудителем. Максимальное увеличение концентраций цитокинов выявлено при БГМ. В остром периоде достоверно по сравнению с серозными менингитами увеличены концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10. К стадии реконвалесценции установлено снижение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов, однако не достигающее контрольных значений, что свидетельствует о сохраняющемся интратекальном воспалении в период ранней реконвалесценции и является научным обоснованием для определения тактики ведения в период диспансерного наблюдения.

### Литература

1. Железникова, Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций / Г.Ф. Железникова // Нейроиммунология. — 2008. — Т. 6, № 3–4. — С. 4–1.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология : учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432с.
3. Кетлинский, С.А. Цитокины : монография / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
4. Saxena, V. An insufficient anti-inflammatory cytokine response in mouse brain is associated with increased tissue pathology and viral load during Japanese encephalitis virus infection / V. Saxena, A. Mathur, N. Krishnani // Arch. Virol. — 2008. — № 2. — P. 283–292.
5. Sprenger, H. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis / H. Sprenger, A. Rosle, H.J. Braunr // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1996. — Aug. — P. 155–161.
6. Strle, K. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J.H. Zhou, W.H. Shen // Crit. Rev. Immunol. — 2001. — № 5. — P. 427–449.

7. Скрипченко, Н.В. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 6. — С. 88–97.

8. Кувачева, Н.В. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме. При нарушении развития головного мозга и нейродегенерации / Н.В. Кувачева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2013. — № 4. — С. 80–84.

9. Нартов, П.В. Цитокиновый профиль у больных острыми менингитами бактериальной и вирусной этиологии / П.В.Нартов // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 103–105.

10. Протасеня, И.И. Иммуновоспалительные изменения в ликворе детей, больных энтеровирусным менингитом / И.И. Протасеня [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. — № 3. — С. 32–35.

11. Hamed, A. Evaluation of IL-6 and High Sensitive C Reactive Protein Value in CSF and Serum Children Suspected Meningitis Referred to Pediatric Emergency Room / A. Hamed, H. Avatolahi // Iran Red Crescent Med J. — 2012. — Dec; 14 (12). — P. 822–825.

12. Pinto Junior, V.L. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis / V.L. Pinto Junior [et al.] // Braz JJ Infect Dis. — 2011. — Mar–Apr. — 15 (2). — P.156–158.

13. Baricello, T. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in the brain and cerebrospinal fluid after meningitis induced by Streptococcus pneumoniae / T. Baricello [et al.] // NeurosciLett. — 2009. — Dec 31. — 467 (3). — P. 217–219.

14. Kleine, T.O. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF) / T.O. Kleineet [et al.] // Brain Research Bulletin. — 2003 (5). — P. 289–297.

15. Hsieh, C.C. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis / C.C. Hsieh [et al.] // Childs Nerv Syst. — 2009. — Apr; 25(4). — P. 461–465.

16. Bociaga-Jasik, M. The diagnostic value of cytokine and nitric oxide concentrations in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of meningitis / M. Bociaga-Jasik [et al.] // Adv Med Sci. — 2012. — Jun 1. — 57(1). — P. 142–147.

17. Мазанкова, Л.Н. Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии / Л.Н. Мазанкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 100–105.

18. Ramilo O. Detection of interleukin-1b but not tumor necrosis factor-a in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis / O. Ramilo [et al.] // Am. J. Dis. Child. — 1990. — P. 349–352.

19. Bociaga-Jasik, M. Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis / M.Bociaga- Jasik [et al.] // Przegl Lek. — 2004. — 61(2). — P. 78–85.

## References

1. Zhelezniakova GF. Neyroimmunologiya. 2008; 6(3-4): 4-11.

2. Khaitov RM. Immunology: Textbook. Moscow (Russia): Medicine; 2000. 432 p.

3. Ketlinskiy SA. Cytokines. Saint-Petersburg (Russia): Foliant; 2008.552 p.

4. Saxena V, Mathur A, Krishnani N. An insufficient anti-inflammatory cytokine response in mouse brain is associated with increased tissue pathology and viral load during Japanese encephalitis virus infection. Arch. Virol. 2008; 2: 283-92.

5. Sprenger H, Rosle A, Braun HJ. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Clin. Immunol. Immunopathol. 1996 Aug; 155 – 61.

6. Strle K, Zhou JH, Shen WH. Interleukin-10 in the brain. Crit. Rev. Immunol. 2001; 5: 427-49.

7. Skripchenko NV, Alekseeva LA, Ivashchenko IA, et al. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 6: 88-97.

8. Kuvacheva NV, Salmina AB, Komleva YuK, et al. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova. 2013; 4: 80-4.

9. Nartov PV. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2011; 1:103-5.

10. Protasenyia II, Molochnyy VP, Novik ES, et al. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2010; 3: 32-5.

11. Hamed A, Avatolahi H. Evaluation of IL-6 and High Sensitive C Reactive Protein Value in CSF and Serum Children Suspected Meningitis Referred to Pediatric Emergency Room. Iran Red Crescent Med J. 2012 Dec; 14(12); 822-5.

12. Pinto Junior VL, Rebelo MC, Gomes RN, et al. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. Braz J Infect Dis. 2011 Mar-Apr; 15(2): 156-8.

13. Baricello T, dos Santos I, Savi GD, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in the brain and cerebrospinal fluid after meningitis induced by Streptococcus. NeurosciLett. 2009 Dec 31; 467(3): 217-9.

14. Kleine TO, et al. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). Brain Research Bulletin. 2003; 5: 289-297.

15. Hsieh CC, Lu JH, Chen SJ. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. Childs Nerv Syst. 2009 Apr; 25(4):461-5.

16. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Ciesla A, et al. The diagnostic value of cytokine and nitric oxide concentrations in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of meningitis. Adv Med Sci. 2012 Jun 1; 57(1):142-7.

17. Mazankova LN, Nasr Mokhsen A, Kryuchkova GV, et al. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2010; 55( 3): 100-5.

18. Ramilo O, Mustafa MM, Porter J, et al. Detection of interleukin-1b but not tumor necrosis factor-a in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. Am. J. Dis. Child. 1990: 349-352.

19. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Kalinowska-Nowak A, et al. Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis. Przegl Lek. 2004; 61(2):78-85.

## Авторский коллектив:

Алексеева Людмила Аркадьевна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.б.н.; тел. 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Мазеева Екатерина Михайловна — очный аспирант Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел. 8(812)234-19-01, e-mail: yekat.mazeeva@yandex.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н. профессор; тел. 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

Монахова Нина Евгеньевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел. 8(812)234-34-18, e-mail: immidi@yandex.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел. 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru