

Мазаева
Екатерина Михайловна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТЕКАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗА ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

14.01.09- инфекционные болезни

14.03.10 –клиническая лабораторная диагностика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России»

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Скрипченко Наталья Викторовна

Доктор биологических наук

Алексеева Лидия Аркадьевна

Официальные оппоненты:

Тимченко Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней у детей имени М.Г. Данилевича, заведующий

Эмануэль Владимир Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», кафедра клинической лабораторной диагностики, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2014 года в __ час на заседании диссертационного совета при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (197022, г Санкт-Петербург, ул. Рентгена д.12, ауд. 12, 6 этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по адресу 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6-8

Автореферат разослан «__» _____ 2014г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Альберт Леонидович Александров

Актуальность

Нейроинфекционные заболевания у детей продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с их повсеместной распространенностью, тяжестью течения и высоким процентом инвалидизирующих последствий (Скрипченко Н.В., 2013). Тяжесть течения и исход нейроинфекционного процесса определяется этиологией заболевания, адекватностью терапии и своевременной диагностикой осложнений (Сорокина М.Н., 2004; Лобзин В.С., 2010; Скоромец А.А., 2011; Исаков В.А., 2012). По современным представлениям ведущая роль в патогенезе нейроинфекций отводится патологическим процессам, происходящим в забарьерной зоне, то есть за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) и приводящим к изменениям интратекального гомеостаза. Интратекальный гомеостаз - динамическое взаимодействие всех компонентов цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), направленное на сохранение устойчивого состояния для обеспечения оптимального функционирования ЦНС (Макаров А.Ю. 2009). Приоритетное значение в дисфункции интратекального гомеостаза принадлежит нарушению нейроиммунных механизмов центральной нервной системы (ЦНС). Начало формирования этих процессов связано с повышением проницаемости ГЭБ и проникновением в ЦНС инфекционных агентов, выступающих в роли триггера клеток иммунного реагирования (Железникова Г.Ф., 2008; Архипов Г. С., 2005; Данилов Д. Е., 2005; Пикалюк В.С., 2010; Karen Edmond, 2011). Известно, что при нейроинфекциях патологический процесс происходит как в крови, что обусловлено вирусемией и бактериемией, так и в интратекальном пространстве, куда поступают микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности в связи с увеличением проницаемости ГЭБ (Лобзин Ю.В., 1988; Одинак М.М., 2009). Так, в результате микробной инвазии развивается гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулированными клетками эндотелия мозговых сосудов, астроцитов, микроглии. Цитокины активируют фосфолипазу А₂ и рецепторы адгезии эндотелия, что способствует повышению проницаемости ГЭБ и проникновению белков острой фазы, лейкоцитов в ЦСЖ. С другой стороны, повреждение эндотелия сосудов приводит к нарушению гемо- и ликвородинамики, развитию вазогенного отека головного мозга (ОГМ) и эндотелиальной дисфункции с развитием церебрального васкулита (Эмануэль В.Л., 2002; Егорова Е.С, 2009). Вследствие этих патологических процессов происходит усиленное поступление в ЦСЖ

высоко- и низкомолекулярных компонентов, действие которых направлено на устранение токсинов микроорганизмов, продуктов метаболизма, свободных радикалов, регуляцию кровотока и иммунных реакций, трофику нервной ткани. Однако при избыточном поступлении они способствуют чрезмерному воспалению, ОГМ, повреждению мозговой паренхимы (Карасев В.В., 2002). Степень выраженности интратекального воспаления определяет тяжесть течения и исход заболевания.

В современной литературе дискутируются вопросы о значении про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы (БОФ) для дифференциальной диагностики, оценки тяжести воспалительного процесса в ЦНС. По мнению ряда авторов (Протасеня И.И., 2010; Нартов П.В., 2011; Baricello T., 2009; Kleine T. O., 2009; Hsieh C.C., 2009; Pinto Junior, 2011; Hamedí A., 2012; Wociaga- Jasik M., 2012) определение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ целесообразно для дифференциальной диагностики менингитов, оценки тяжести воспалительного процесса в ЦНС и прогноза его течения. Показано значение изменений белков и пептидов ЦСЖ в патогенезе и клинической лабораторной диагностике нейроинфекционных заболеваний у детей (Алексеева Л.А., 2010). В то же время закономерности развития интратекального воспаления и участие в них цитокинов и БОФ остаются не выясненными. Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения состояния интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей.

Степень разработанности темы исследования. Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения патогенетических механизмов нейроинфекционных заболеваний и значение цитокинов и белков острой фазы для клинической лабораторной диагностики. Практически отсутствуют исследования, касающиеся их динамики при различных нозологических формах нейроинфекционных заболеваний у детей, диагностической и прогностической значимости, что обуславливает актуальность данной темы.

Цель исследования. Охарактеризовать состояние интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей путем исследования цитокинов и белков острой фазы в цереброспинальной жидкости.

Задачи:

1. Изучить особенности клинических проявлений нейроинфекций у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
2. Определить динамику белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
3. Охарактеризовать содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
4. Сопоставить динамику белков острой фазы и цитокинов при бактериальных гнойных менингитах у детей.
5. Определить диагностическое и прогностическое значение белков острой фазы и цитокинов при нейроинфекциях у детей.

Научная новизна исследования. Установлено, что при бактериальных гнойных менингитах в 40% случаев имела место крайняя степень тяжести заболевания у детей с гемофильными менингитами в возрасте от 1-го до 3-х лет, осложненная развитием отека головного мозга. При серозных менингитах у детей заболевание имело среднетяжелую степень тяжести вне зависимости от возраста и этиологии. Вирусные энцефалиты во всех возрастных группах имели тяжелую степень тяжести, с развитием неврологического дефицита. Особенно тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты с развитием в 60% фокальных судорог и гемипарезов. Выявлено, что при серозных менингитах, бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах изменения концентраций белков острой фазы и цитокинов в цереброспинальной жидкости зависели от этиологии, возраста и степени тяжести заболевания, что являлось определяющим в формировании характера течения заболевания. Установлен характер изменений провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4) цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах, серозных менингитах и вирусных энцефалитах, показана их прогностическая и патогенетическая роль в формировании тяжести заболевания. Определено значение белков острой фазы (СРБ вч, альбумин, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобин, трансферрин) для мониторинга за течением заболевания и эффективностью терапии при бактериальных гнойных менингитах. Доказана возможность определения

концентрации гаптоглобина в цереброспинальной жидкости для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей. Представлена концепция патогенеза нейроинфекций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Исследование белков острой фазы, про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ при нейроинфекциях у детей позволяет не только уточнить патогенез заболевания, но и провести дифференциальную диагностику между серозным и гнойным характером воспаления оболочек мозга, прогнозировать тяжесть течения заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть нейроинфекций у детей связана с изменениями в интратекальном пространстве, которые характеризуются увеличением белков острой фазы, про- и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости и являются определяющими в формировании характера течения, тяжести и исходов заболевания.
2. Для дифференциальной диагностики серозного и гнойного интратекального воспаления может быть использовано определение в ЦСЖ уровня гаптоглобина: при концентрации не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит.
3. Прогнозирование степени тяжести бактериальных гнойных менингитов у детей базируется на определении уровня ИЛ-10, альфа 1- антитрипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания, что позволяет также оценить адекватность терапии и проводить её своевременную коррекцию.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Степень достоверности результатов исследования определяется обследованием 114 пациентов с нейроинфекционными заболеваниями, применением современных методов клинико-лабораторной диагностики и адекватной статистической обработкой полученных данных с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 для Windows.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на III Российской НПК «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» (Москва, 2012г); XXXIII итоговой научно - практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт - Петербург, 2013); на научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии -

2013» (Санкт - Петербург, 2013); III Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); IV Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт – Петербург, 2013); V российском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, инновации, достижения» (Санкт – Петербург, 2013); VIII Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения» (Санкт –Петербург, 2013); X Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2013); на VI Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний» (Санкт -Петербург, 2013).

Работа удостоена диплома II степени на конкурсе молодых ученых в рамках XII Конгресса детских инфекционистов России (Москва, 2013).

Внедрение результатов научных исследований в практику. Результаты исследований внедрены в практику работы отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИДИ ФМБА России, инфекционных отделений Детской инфекционной больницы №5 Н.Ф. Филатова г. Санкт - Петербурга, Архангельской областной детской клинической больницы им П. Г. Выжлецова, Вологодской детской областной больнице и республиканской детской больницы республики Коми, г. Сыктывкар.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в журналах не входящих в перечень ВАК, 10 – в материалах научно - практических конференций, оформлена 1 заявка на изобретение (приоритетная справка № 2013158789 от 27.12.2013 г «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей»).

Личный вклад автора. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология проведения и дизайн комплексного научного исследования, выполнен сбор, статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы. Автором осуществлялся клинико-диагностический и терапевтический мониторинг больных. Автор принимал участие в выполнении биохимических и цитологических методов исследования. Полученные результаты проанализированы и обобщены.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 28-ю таблицами, 5-ю рисунками. Список литературы включает 130 источников: 82 отечественных и 48 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Под наблюдением находилось 114 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет, находившихся на лечении в отделении нейроинфекций и органической патологии нервной системы и отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ НИИДИ ФМБА г. Санкт-Петербурга за период с 2010 по 2013 год (табл. 1).

Таблица 1 Характеристика этиологической и возрастной структуры детей с нейроинфекциями (n-114)

Нозологическая форма Этиология заболевания	Возраст детей											
	0-11мес		1-3 года		4-7 лет		8-12лет		13-17лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
БГМ, n-42												
Гемофильная	3	15	7	35	5	25	2	10	3	15	20	100
Менингококковая	7	36,8	7	36,8	4	21,0	-	-	1	5,3	19	100
Неуточненная	-	-	1	33,3	1	33,3	-	-	1	33,3	3	100
СМ, n-52												
Энтеровирусная	-	-	2	8	7	28	11	44	5	20	25	100
Неуточненная	-	-	-	-	7	35	7	35	6	30	20	100
Смешанная	-	-	1	25	-	-	2	50	1	25	4	100
Боррелиозная	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	100
Герпесвирусная	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
Парвовирусная	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	1	100
ВЭ, n-20												
Герпесвирусная	-	-	-	-	3	60	1	20	1	20	5	100
Энтеровирусная	-	-	2	66,6	-	-	-	-	1	33,3	3	100
Неуточненная	-	-	1	33,3	-	-	-	-	2	66,6	3	100
Клещевые энцефалиты	-	-	-	-	2	66,6	-	-	1	33,3	3	100
Смешанная	-	-	1	20	3	60	-	-	1	20	5	100
Парвовирусная	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	1	100
ИТОГО	10		23		33		24		24		114	

Контрольную группу составили 23 ребенка с острой респираторной инфекцией с менингеальными явлениями, люмбальная пункция которым проведена с целью исключения менингита. Комплексное клиничко-неврологическое обследование всех пациентов проводилось с момента госпитализации больных в клинику ФГБУ НИИДИ

ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации и амбулаторно после выписки через 6 и 12 месяцев.

Проводили оценку степени тяжести нейроинфекций по совокупности выраженности клинических проявлений:

- для средней степени тяжести нейроинфекций было характерным наличие умеренных общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и осложнений;

- для тяжёлой степени тяжести было характерным наличие выраженных общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов, наличия осложнений и/или очаговых проявлений, нарушения сознания до 10 баллов по шкале Глазго комы;

- крайне тяжёлая степень тяжести нейроинфекций характеризовалась наличием судорожно-коматозного статуса, выраженной очаговой симптоматики, нарушения сознания ниже 9 баллов по шкале Глазго комы, что требовало перевода на ИВЛ. Выраженность симптомов оценивалась в баллах (1балл – симптом отсутствует, 2 – умеренно выражен, 3- выражен).

Всем больным проводилось стандартное исследование цереброспинальной жидкости, включавшее определение общего белка и цитоза с дифференциацией клеток на моно- и полинуклеары. Уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в ЦСЖ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия). Методом количественной иммунотурбидиметрии определяли белки острой фазы в ЦСЖ. Для определения концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, трансферрина, гаптоглобина использовались готовые сертифицированные тест-системы фирмы Sentinel (Италия), для определения С-реактивного белка высокочувствительного (СРБ вч) - наборы фирмы BioSystems (Испания). Исследование проводилось в острый период и период ранней реконвалесценции (на 5 сутки при БГМ, на 10-14 сутки при СМ). Выбор цитокинов и белков острой фазы обоснован их регуляторными свойствами, направленными как на активацию воспаления, так и на его ограничение. Этиологическая диагностика включала исследование сыворотки крови и ЦСЖ на бактериальные и вирусные агенты в лаборатории отдела молекулярной микробиологии

и эпидемиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор С.В. Сидоренко). Проведение серологических методов диагностики вирусов осуществлялось в вирусологической лаборатории отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.б.н. Е.А. Мурина). Бактериологическая диагностика проводилась методами выделения возбудителей из крови и ЦСЖ, выявления бактериальных антигенов методом латекс-агглютинации из биологических сред (руководитель бактериологической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА России д.б.н. Кветная А.С.).

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 for Windows. Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Соколова. Для сравнения двух независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента, непараметрический U-тест Манна – Уитни, χ^2 -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрических (критерий Пирсона) и непараметрических (критерий Спирмена) методов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика нейроинфекций у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания

В ходе проведенного исследования установлено, что среди БГМ преобладали менингиты гемофильной этиологии (47%), которые в 74% случаев имели место у детей в возрасте до 3 лет. Начало заболевания чаще было подострым с госпитализацией в клинику позднее 3-х суток в 52,6% случаев. В 62,3% развитию менингита предшествовали явления острой респираторной инфекции. В 15% случаев заболевание дебютировало с эпизода тонико-клонических судорог. В клинической картине преобладали общеинфекционный и менингеальный синдромы. Больные поступали в состоянии оглушения (27,5%), сопора (20%). В 47,4% развитие заболевания сопровождалось развитием ОГМ. При менингококковой природе заболевания в 60% заболевание протекало в смешанной форме (менингококцемия + менингит), у остальных детей наблюдался изолированный менингит. У всех детей отмечалось типичное течение заболевания с острым началом, фебрильной лихорадкой, появлением геморрагической

сыпи при смешанной форме. У 35% детей заболевание сопровождалось развитием септического шока. Группу детей с менингитами неуточненной этиологии составили 3 пациента. В клинической картине доминировали общеинфекционный, общемозговой синдромы, в то время как менингеальный синдром был выражен умеренно. При сопоставлении БГМ разной этиологии установлена большая продолжительность общемозгового ($3,3 \pm 0,5$ дня) и менингеального ($9,5 \pm 0,7$ дня) синдромов при гемофильных менингитах в сравнении с менингококковыми ($1,7 \pm 0,3$ и $8,2 \pm 0,8$ дня соответственно). При менингококковых менингитах преобладали осложнения системного и органного характера (септический шок, миокардиты) в 30%, тогда как у пациентов с гемофильным менингитом наблюдали осложнения со стороны центральной нервной системы (ОГМ в 47,7%, гипертензионный синдром в 36,8%, субдуральный выпот в 26,3%). Установлена зависимость клинических проявлений от возраста. У детей до 3-х лет преобладали общеинфекционные и общемозговые симптомы над менингеальными, в 56% случаев выявлены осложнения со стороны ЦНС, что вероятно, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями головного мозга детей раннего возраста. У детей старше 3 лет имела место выраженная общемозговая и менингеальная симптоматика, частота осложнений составляла 40%. В группе детей с БГМ средняя степень тяжести имела место в 26,2% случаев, тяжелая степень - в 33,3%, крайне тяжелая - в 40,5%. Последняя была обусловлена в 75 % развитием ОГМ, в 15 % - судорожно – коматозным состоянием. Выявлено, что при гемофильном менингите преобладала (71%) крайне тяжелая степень тяжести, тогда как при менингококковом менингите - тяжелая (50%). В возрасте с 1 до 3 лет в 40% случаев заболевание имело крайнюю степень тяжести.

В ходе проведенного анализа серозных менингитов у детей установлено, что в этиологической структуре преобладали менингиты энтеровирусной этиологии (49%), которые имели место у 64 % пациентов в возрасте 8-17 лет. В 95% случаев заболевание имело среднетяжелую степень тяжести. При серозных менингитах энтеровирусной этиологии в 2% случаях зарегистрирована герпангина, в 10% мышечные боли, у 5% гастроинтестинальный синдром. Менингеальные симптомы имели место у всех детей и сохранялись в среднем $11,9 \pm 0,65$ дней. Менингиты смешанной и боррелиозной этиологии составили незначительную часть обследованных пациентов (8%). У детей этих групп отмечены более выраженные менингеальные симптомы и длительное

сохранение менингеальных и общемозговых симптомов, составивших в среднем $13,6 \pm 2,3$ и $3,5 \pm 0,65$ дня соответственно, более частое вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы (кардиопатии), в отличие от менингитов энтеровирусной и неуточненной этиологии. Продолжительность лечения в стационаре также была максимальной при смешанной этиологии СМ ($20,5 \pm 2,4$) в сравнении с энтеровирусной и неуточненной ($17,4 \pm 0,4$ и $17,6 \pm 0,5$ дней соответственно).

В этиологической структуре вирусных энцефалитов 60% составили герпесвирусные, клещевые и смешанные энцефалиты. Среди заболевших преобладали дети в возрасте 4 - 7 лет. Клещевые энцефалиты характеризовались развитием на фоне общеинфекционного и менингеального синдромов гемипарезов и атаксии. При герпесвирусных энцефалитах у всех обследованных очаговая симптоматика проявлялась в виде судорожного синдрома (в 60% случаев - фокальные судороги), атаксии и гиперкинезов в 60% случаев. При энтеровирусных энцефалитах имел место выраженный общемозговой синдром, у 33% больных в острый период выявляли гиперкинезы. При анализе исходов вирусных энцефалитов выявлено, что лишь в 20% случаев пациенты выписывались с выздоровлением, в остальных случаях отмечался неврологический дефицит различной степени выраженности.

Характеристика изменений состава цереброспинальной жидкости при различных нозологических формах нейроинфекций у детей

Анализ состава ЦСЖ при БГМ, выявил многократное увеличение цитоза и уровня общего белка в остром периоде заболевания, в среднем: цитоз - $5864,5 \pm 922,8 * 10^6 / л$, общий белок - $1,52 \pm 0,14 г / л$. К периоду реконвалесценции отмечено их снижение, не достигающее уровня «нормы». Выявлены различия в зависимости от этиологии и возраста детей. Так, в остром периоде установлена тенденция к увеличению общего белка и цитоза при гемофильном менингите по сравнению с менингитами менингококковой и неуточненной этиологии. У детей 8-12 лет при менингококковом менингите обнаружен более значительный плеоцитоз и уровень белка, тогда как при гемофильных менингитах эти показатели были выше в группе детей с 1-го года до 3-х лет. При серозных менингитах в остром периоде средние значения цитоза и общего белка были существенно ниже и составили $347,09 \pm 78,2 * 10^6 / л$, $0,47 \pm 0,05 г / л$ соответственно. Более высокий плеоцитоз выявлен при неуточненной этиологии менингитов (в среднем $501,9 \pm 196,3 * 10^6 / л$), уровень общего белка - при

энтеровирусных менингитах (в среднем $0,47 \pm 0,05$ г/л). Отмечена тенденция к увеличению цитоза и общего белка в группе детей 13-17 лет. В период реконвалесценции отмечалось снижение всех показателей при сохранении незначительного плеоцитоза (до $120,7 \cdot 10^6$ /л) у 7% детей. При вирусных энцефалитах уровень цитоза и общего белка в среднем составил $9,2 \pm 4,8 \cdot 10^6$ /л и $0,4 \pm 0,1$ г/л соответственно. Самые высокие показатели отмечены при клещевых энцефалитах (общий белок достигал 0,5 г/л, плеоцитоз $448 \cdot 10^6$ /л).

При анализе цитокинового статуса в остром периоде БГМ в ЦСЖ установлено достоверное увеличение про- и противовоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой. В стадии реконвалесценции концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 также достоверно превышали контрольные показатели, несмотря на снижение по сравнению с острым периодом (табл.2).

Таблица 2 Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах в динамике заболевания

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл), М±m		
	Острый период (n=28)	Период ранней реконвалесценции (n=20)	Контроль (n=22)
ИЛ-1β	$17,9 \pm 3,8^{*o}$	$4,96 \pm 2,05$	$2,69 \pm 0,84$
ИЛ-6	$650,5 \pm 64,0^{*o}$	$27,95 \pm 5,12^*$	$5,91 \pm 1,83$
ИЛ-8	$182,5 \pm 38,23^{*o}$	$40,8 \pm 9,19$	$14,33 \pm 7,71$
ИЛ-4	$19,33 \pm 3,48$	$12,67 \pm 2,96$	$8,96 \pm 3,16$
ИЛ-10	$230,5 \pm 73,21^{*o}$	$54,03 \pm 18,12^*$	$1,15 \pm 0,34$

* - достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

o - достоверные отличия острого периода от периода реконвалесценции ($p < 0,05$)

Выраженное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ассоциировало с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести (табл.3).

Таблица 3 Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ в острый период (пг/мл), М±m		
	Средней тяжести (n=6)	Тяжелое (n=13)	Крайне тяжелое (n=12)
ИЛ-1β	$43,5 \pm 32,2$	$33,3 \pm 17,8$	$22,0 \pm 5,2$
ИЛ-6	$296,7 \pm 136,9$	$767,2 \pm 74,8$	$1667,1 \pm 732,9$
ИЛ-8	$92,0 \pm 52,7$	$191,2 \pm 66,2$	$171,0 \pm 57,6$
ИЛ-4	$16,2 \pm 5,6$	$17,7 \pm 2,9$	$27,3 \pm 7,8$
ИЛ-10	$13,3 \pm 5,3$	$200,1 \pm 55,9^*$	$431,4 \pm 191,9^*$

* - достоверные отличия от среднетяжелой степени тяжести ($p < 0,05$)

Частота встречаемости выраженного увеличения цитокинов (свыше 100 пг/мл) достоверно различалась в зависимости от тяжести БГМ. При тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести БГМ уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 превышали 100 пг/мл в 85%, 61% и 63% случаях соответственно, тогда как при среднетяжелой степени - в 46%, 25% и 1,0 % соответственно. В то же время достоверных различий средних значений, за исключением концентрации ИЛ -10, не выявлено, что, вероятно, обусловлено их широким разбросом (см. табл.3).

Анализ концентрации белков острой фазы цереброспинальной жидкости при БГМ выявил многократное их увеличение в остром периоде заболевания по сравнению с контрольными показателями (табл.4).

Таблица 4 Характеристика концентраций белков острой фазы в цереброспинальной жидкости в разные периоды бактериальных гнойных менингитов у детей

Показатели ликвора	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), М±m		Контроль, n=23
	БГМ, n=42		
	Период	М±m	
СРБ вч	острый	2,28±0,3*	0,06±0,008
	ранней реконвал.	0,17±0,05*	
Альбумин	острый период	86,7±10,3*	17,4±1,85
	ранней реконвал.	26,74±2,8*	
Альфа1-АТ	острый период	10,99±1,05*	1,48±0,15
	ранней реконвал.	4,12±0,6*	
Альфа2-МГ	острый период	3,82±0,52*	0,14±0,05
	ранней реконвал.	0,51±0,07*	
Гаптоглобин	острый период	2,49±0,37*	0,3±0,03
	ранней реконвал.	0,44±0,06	
Трансферрин	острый	4,71±0,46*	1,94±0,15
	ранней реконвал.	2,29±0,18	

* - достоверные отличия от контроля (p<0,05)

К периоду реконвалесценции отмечена тенденция к снижению концентрации всех исследуемых белков, однако, у части пациентов они не достигали контрольных значений. Более высокий уровень альфа1-АТ и альфа 2-МГ выявлен в этот период у детей с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания. Их концентрации превышали аналогичные показатели при среднетяжелой степени БГМ в среднем на 50% и 35% для альфа1-АТ и альфа2-МГ соответственно, ассоциируя с более тяжелыми клиническими проявлениями.

При серозных менингитах установлено достоверное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в ЦСЖ по сравнению с контрольной группой с дальнейшим их снижением или нормализацией к периоду реконвалесценции (табл.5).

Таблица 5 Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости в разные стадии серозных менингитов у детей

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл), М±m.		
	Острый период (n= 38)	Период ранней реконвалесценции(n=32)	Контроль (n=23)
ИЛ-1β	5,05±0,89	5,86±0,82	2,69±0,84
ИЛ-6	330,82±42,2*°	16,84±6,75	5,91±1,83
ИЛ-8	145,2±24,81*°	22,31±5,28	14,33±7,71
ИЛ-4	4,25±0,33	9,42±2,69	8,96±3,16
ИЛ-10	30,62±6,8*°	0,84±0,23	1,15±0,34

*-достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05)

° - достоверные отличия между БГМ и СМ (p<0,05)

При анализе цитокинового статуса при СМ в зависимости от возраста выявлено, что в группах детей 3-7 и 8-12 лет имела тенденция к увеличению средних значений концентраций провоспалительных цитокинов, в то время как в старшей возрастной группе (13-17 лет) - противовоспалительных. Зависимости концентрации цитокинов от степени тяжести заболевания обнаружить не удалось, так как более 90% детей переносили заболевание средней степени тяжести. Возрастных особенностей содержания цитокинов в этой группе не обнаружено. У 95% детей с энцефалитами в остром периоде не обнаружено увеличения концентрации цитокинов, лишь у одного пациента с клещевым энцефалитом в острый период отмечалось увеличение ИЛ-6 до 500 пг/мл.

При СМ в острый период выявлено увеличение концентрации белков острой фазы в ЦСЖ с дальнейшим снижением или практической нормализацией в стадии ранней реконвалесценции (за исключением концентрации альфа2-МГ), что совпадало с клиническим выздоровлением (табл.6). Анализ возрастных особенностей содержания БОФ при серозных менингитах выявил тенденцию к увеличению альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобина в группе детей 13-17 лет. При вирусных энцефалитах в ЦСЖ в острый период отмечено увеличение концентрации гаптоглобина в среднем в 3 раза, остальные показатели не отличались от контрольной группы. Установленные в ходе исследования изменения цитокинового и белкового профиля при исследованных нозологических формах указывают на их роль в патогенезе нейроинфекционных

заболеваний у детей и возможном использовании в клинической лабораторной диагностике.

Таблица 6 Характеристика концентраций белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей при серозных менингитах и вирусных энцефалитах в динамике заболевания

Показатели ликвора	Период заболевания	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мл/дл), М±m		Контроль, n=23
		Серозные менингиты, n=34	Вирусные энцефалиты, n=18	
СРБ вч	острый	0,07±0,01	0,12±0,04	0,06±0,008
	ранней реконвал.	0,05±0,01		
Альбумин	острый	35,02±2,84*	32,43±7,17	17,4±1,85
	ранней реконвал.	26,0±3,8		
Альфа1-АТ	острый	2,98±0,46*	1,29±0,38	1,48±0,15
	ранней реконвал.	1,57±0,18		
Альфа2-МГ	острый	0,58±0,1*	0,37±0,14	0,14±0,05
	ранней реконвал.	0,43±0,08*		
Гаптоглобин	острый	0,44±0,07	0,97±0,20*	0,3±0,03
	ранней реконвал.	0,3±0,05		
Трансферрин	острый	2,45±0,2	2,97±0,76	1,94±0,15
	ранней реконвал.	2,56±0,26		

*-достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05)

Патогенетическое и диагностическое значение цитокинов и белков острой фазы при нейроинфекциях у детей

Установлено, что при БГМ в остром периоде достоверно по сравнению с СМ увеличены концентрации в цереброспинальной жидкости ИЛ-1β (17,9±3,8 и 5,05±0,9соответственно), ИЛ-4 (19,33±3,5 и 4,25±0,3соответственно), ИЛ-6 (650,5±64,0 и 330,82±42,2 соответственно), ИЛ-10 (230,5±73,2 и 30,62±6,8 соответственно) (см. табл.3,5), а также концентрации всех изученных белков острой фазы. Эти данные могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально - диагностических показателей. Наиболее точным оказалось определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ (заявка на изобретение, приоритетная справка №2013 158789 от 27.12.2013). При концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в остром периоде, не превышающей 0,7 мг/дл,

диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит. Способ апробирован у 85 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Чувствительность метода составила 81,6% специфичность – 96%, что существенно выше литературных аналогов (Хохлова З.А. с соавт., 2006; Noris-García E et all, 2008).

Благодаря изучению изменений состава ЦСЖ у детей выявлена зависимость между концентрациями БОФ и цитокинов при различных нозологических формах нейроинфекций и тяжестью интратекального воспалительного процесса. Для большинства исследованных белков острой фазы (СРБ вч, альфа1-АТ, альфа2-МГ, ГПТ, ТРФ) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) выявлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы с наличием и длительностью септического шока, с выраженностью и длительностью менингеального и интоксикационного синдромов, со степенью тяжести заболевания. Установлено также наличие прямой взаимосвязи умеренной силы концентрации цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ, что подтверждает их синергичную роль в регуляции интратекального воспаления.

Таким образом, на основании литературных данных (Макаров А.Ю., 2009; Ishiguro A., 1997; K.Edmond, A. Clark, V.S Korczakye et all., 2010) и собственных исследований (Скрипченко Н.В., 2011; Алексеева Л.А., 2010; Железникова Г.Ф., 2008) современную концепцию патогенеза острых нейроинфекций можно представить следующим образом: при нейроинфекциях патологический процесс происходит как в крови, так и в ЦСЖ, куда патогенные факторы попадают через гематоэнцефалический барьер. В результате бактериальной или вирусной инвазии через слизистые назофарингеального тракта и последующей бактериемии, токсинемии или вирусемии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Попадая в интратекальное пространство, микробы, вирусы и их факторы патогенности оказывают активирующее влияние на эндотелий мозговых сосудов, периваскулярные макрофаги мозга, клетки астроглии, микроглии и эпендимы, которые начинают продуцировать про- и противовоспалительные цитокины. С одной стороны, провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , активируют эндотелиальные клетки, секретирующие полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, избыточная продукция которых приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, стимулируют синтез белков острой фазы воспаления, а ИЛ-6 индуцирует реакцию острой фазы воспаления, ИЛ-8 – повышает хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов,

активирует синтез ими молекул адгезии. С другой стороны, эти же цитокины регулируют неспецифическую защиту и специфический иммунитет, усиливают пролиферацию CD4 клеток, рост и дифференцировку В-клеток. Степень активации этих цитокинов в острый период заболевания определяет ход патологического процесса. Параллельно с интратекальным синтезом провоспалительных цитокинов, идёт выработка противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, который оказывая супрессорное влияние на все провоспалительные цитокины, повышает жизнеспособность нейронов и клеток глии, тем самым осуществляя нейропротективное действие. Одновременно происходит синтез регуляторного цитокина ИЛ-4, подавляющего активность макрофагов и процесс биосинтеза цитокинов — ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-6, оказывая противовоспалительный эффект. Следствием интратекального выраженного цитокинового дисбаланса является модуляция интратекального воспалительного процесса, гиперсекреция ЦСЖ, развитие эндотелиальной дисфункции, церебрального васкулита и ОГМ, что приводит к снижению церебрального кровотока и мозговой дисфункции, нарастанию лактата и активации патологического апоптоза, вторичной гибели нейронов. При нейроинфекциях, наряду с интратекальным цитокиновым дисбалансом, при поражении ГЭБ, отмечается проникновение в забарьерную область белков острой фазы воспаления, которые в основном синтезируются в печени и являются универсальными маркерами тканевого поражения. СРБ выполняет как защитную функцию, так и иммуномодулирующую, отражая тяжесть воспалительного процесса. Альфа1-антитрипсин, попадая в интратекальное пространство, ингибирует протеолитические ферменты, а альфа 2- макроглобулин, помимо этого, участвует в регуляции иммунных реакций, трансферрин обладает бактерицидным эффектом. Повышенная проницаемость ГЭБ и потеря его селективности также обуславливает проникновение в ЦСЖ высокомолекулярных белков сыворотки крови, таких как гаптоглобины типа Нр 2-1, Нр 2-2, оказывающих выраженное антиоксидантное действие, проявляющих бактериостатические свойства. Следствием поступления белков острой фазы воспаления в ЦСЖ является активация противовоспалительных и репаративных процессов в интратекальном пространстве, однако их выраженность определяется характером нейроинфекционного заболевания и его этиологией, что подтверждено в данном исследовании. Наличие достоверных корреляционных связей между цитокинами, белками острой фазы воспаления в ЦСЖ и тяжестью клинических

проявлений в остром периоде нейроинфекций позволяет утверждать их высокую значимость в формировании характера течения заболевания. Проведённые исследования свидетельствуют о важной роли иммунного и биохимического дисбаланса в ЦСЖ в генезе нейроинфекций, что определяет тактику дифференциальной диагностики и прогноза заболевания.

Выводы

1. Особенности клинических проявлений нейроинфекций у детей зависят от нозологической формы, тяжести заболевания, возраста. При бактериальных гнойных менингитах в 40% случаев имела место крайняя степень тяжести заболевания у детей с гемофильными менингитами в возрасте от 1-го до 3-х лет, осложненная развитием отека головного мозга. При серозных менингитах у детей заболевание имело среднетяжелую степень тяжести вне зависимости от возраста и этиологии. Вирусные энцефалиты во всех возрастных группах имели тяжелую степень тяжести, с развитием неврологического дефицита. Особенно тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты с развитием в 60% фокальных судорог и гемипареза.
2. Установлено различие содержания белков острой фазы в ЦСЖ в острый период нейроинфекций: при бактериальных гнойных менингитах имело место увеличение концентраций альфа1-антитрипсина в среднем до $10,99 \pm 1,05$ мг/дл, альфа 2-макроглобулина до $3,82 \pm 0,52$ мг/дл и гаптоглобина до $2,49 \pm 0,37$ мг/дл, тогда как при серозных менингитах увеличение до $2,98 \pm 0,46$ мг/дл, $0,58 \pm 0,1$ мг/дл и $0,44 \pm 0,07$ мг/дл соответственно, при норме альфа 1-АТ - $1,48 \pm 0,15$ мг/дл, альфа 2-МГ - $0,14 \pm 0,05$ мг/дл, гаптоглобина - $0,3 \pm 0,03$ мг/дл. При вирусных энцефалитах отмечено увеличение уровня только гаптоглобина в среднем до $0,97 \pm 0,20$ мг/дл, что может быть использовано в клинической лабораторной диагностике.
3. Доказано, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ в острый период нейроинфекций зависит от нозологической формы заболевания. Так, при БГМ отмечается повышение ИЛ-6 и ИЛ-10 в среднем до $650,5 \pm 64,0$ пг/мл и $230,5 \pm 73,21$ пг/мл соответственно, при серозных менингитах до $330,82 \pm 42,2$ пг/мл и $30,62 \pm 6,8$ пг/мл соответственно, при условной норме ИЛ-6 и ИЛ-10- до 10 пг/мл. Тогда как при вирусных энцефалитах концентрации этих цитокинов не отличались от условной нормы. Причем, при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести бактериальных гнойных менингитов концентрация ИЛ-10 в ЦСЖ в остром периоде

была увеличена в среднем до $200,1 \pm 55,9$ пг/мл и $431,4 \pm 191,9$ пг/мл соответственно. При среднетяжелой степени - была достоверно ниже, в среднем до $13,3 \pm 5,3$ пг/мл, что может быть использовано в клинической лабораторной диагностике.

4. Выявлено, что характер динамики цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ при бактериальных гнойных менингитах зависит от степени тяжести заболевания. При среднетяжелой степени тяжести к периоду ранней реконвалесценции (5 сутки) на фоне нормализации клеточного состава ЦСЖ концентрации альфа1-антитрипсина и ИЛ-10 оставались повышенными в среднем до $2,07 \pm 0,46$ мг/дл и $11,9 \pm 3,5$ пг/мл, при тяжелой - $4,13 \pm 0,3$ мг/дл и $25,5 \pm 5,3$ пг/мл, при крайне тяжелой - $4,87 \pm 1,34$ мг/дл и $89,5 \pm 18,4$ пг/мл соответственно.
5. Доказано, что для гнойного и серозного воспаления мозговых оболочек может быть использовано определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в острый период заболевания, тогда как для прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов – исследование ИЛ-10 в острый период заболевания и альфа1-АТ в динамике заболевания (на 1 и 5 сутки).

Практические рекомендации:

1. Для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов целесообразно использовать определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в острый период заболевания при проведении первой люмбальной пункции. При концентрации гаптоглобина, не превышающей $0,7$ мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше $0,7$ мг/дл - бактериальный менингит.
2. Для прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов рекомендуется определение ИЛ-10, альфа 1-антитрипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания. Увеличение концентрации ИЛ-10 в ЦСЖ в острый период выше 100 пг/мл и более предполагает тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести заболевания. При сохранении концентрации альфа 1- АТ в период ранней реконвалесценции выше $3,0$ мг/дл прогнозируется тяжелая и крайне тяжелая степень бактериальных гнойных менингитов.

Перспективы дальнейших исследований.

Для изучения механизмов компенсаторных реакций центральной нервной системы в условиях нейроинфекционного процесса целесообразно дальнейшее углубленное исследование состава цереброспинальной жидкости, в том числе

исследование иммунокомпетентных клеток ликвора и более широкого спектра цитокинов для уточнения механизмов интратекального иммунного ответа и роли цереброспинальной жидкости в процессах пато - и саногенеза.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Алексеева, Л.А., Скрипченко, Н.В., Мазаева, Е.М., Бессонова, Т.В. Клинические особенности вирусных менингитов и энцефалитов у детей и их взаимосвязь с интратекальным воспалением // Материалы VI Российского Форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально – значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2012» – СПб (14-15 мая) – СПб, 2012. – С. 177-179.
2. Алексеева, Л.А., Скрипченко, Н.В., Мазаева, Е.М., Бессонова, Т.В. Состояние интратекального гомеостаза при бактериальных гнойных менингитах у детей // III Российская НПК «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» – Москва, 2012. – С. 11
3. Скрипченко, Н.В., Иванова, М.В., Иванова, Г.П. и соавторы. Возможности нейрометаболической терапии при нейроинфекциях у детей // Журнал бюллетень медицинских интернет-конференций. –2012. –№ 9. – Т 2. – С.428-431
4. Скрипченко, Н.В., Алексеева, Л.А., Мазаева, Е.М., Бессонова, Т.В. Диагностическое значение белков острой фазы цереброспинальной жидкости при энтеровирусных менингитах и герпетических энцефалитах у детей // Всероссийский Ежегодный Конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» - СПб, 2012. –Т.4. – №4.- С.110
(Приложение к журналу инфектологии)
5. Скрипченко, Н.В, Вильниц, А.А., Мазаева, Е.М. и соавт. Эпидемиологические особенности бактериальных гнойных и серозных менингитов у детей // Всероссийский Ежегодный Конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» - СПб, 2012. –Т.4. – №4. – С.110 (Приложение к журналу инфектологии)
6. Алексеева, Л.А., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Мазаева Е.М. и соавт. Белки острой фазы воспаления и их роль в диагностике и патогенезе нейроинфекций // V российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, инновации, достижения» – СПб, 2013, С.18-19
7. Алексеева, Л.А., Скрипченко, Н.В., Бессонова, Т.В., Мазаева, Е.М. Характеристика интратекального воспалительного ответа при менингококковой инфекции у детей // III Всероссийская конференция с международным участием «Нейроинфекции» – Москва, 2013г, С.51.
8. Мазаева, Е.М., Алексеева, Л. А., Скрипченко, Н.В., Бессонова, Т.В., Вильниц, А.А. Белки острой фазы цереброспинальной жидкости при бактериальных менингитах с различной тяжестью течения // Всероссийский ежегодный конгресс "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика" (8-9 октября) – СПб, 2013. – Т.5. – №4. –С.71. (Приложение к журналу инфектологии)

9. Скрипченко, Н.В., Алексеева, Л.А., Мазаева, Е.М. Информационно-аналитический обзор «Клиническое значение цереброспинальной жидкости»// Сборник научных трудов №3 «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». Изд-во «Тактик - Студио». –2013, С.549-571
10. Скрипченко, Н.В., Мазаева, Е.М., Бехтерева, М.К., Иванова, М.В. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией // **Журнал инфектологии. – 2013. –1. –С.103-106**
11. Скрипченко, Н.В., Иванова, М.В., Вильниц, А.А. и соавт. Роль и место гопантеновой кислоты в лечении нейроинфекций у детей // *Consilium medicum* (приложение). –2013. – №4. –С.86-89
12. Скрипченко, Н.В., Алексеева, Л.А., Бессонова, Т.В., Мазаева, Е.М. Состояние интратекального гомеостаза при вирусных и бактериальных инфекциях у детей как технология оптимизации ведения пациентов // Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (18 – 21 июня) – СПб, 2013. – С.140
13. Скрипченко, Н.В., Алексеева, Л.А., Мазаева, Е.М., Бессонова, Т.В. Характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей // IV Балтийский конгресс по детской неврологии (3-4 июня) - СПб, 2013. –С.336
14. Алексеева, Л.А., Мазаева, Е.М., Скрипченко, Н.В. и соавт. Цитокины цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // **Журнал инфектологии. – 2014. –№1. – Т.6. –С.54-59**
15. Мазаева, Е.М., Алексеева Л.А., Скрипченко Н. В., Бессонова Т.В. Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста // **Детские инфекции. – 2014. –Т.13, №1. –С.61-64**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Альфа 1-АТ – альфа 1 –антитрипсин
 Альфа 2-МГ – альфа 2– макроглобулин
 АСВП – акустические вызванные потенциалы
 БГМ – бактериальный гнойный менингит
 БОФ – белки острой фазы
 ВЧГ – внутричерепная гипертензия
 ВЭ – вирусные энцефалиты
 ГПТ – гаптоглобин
 ГЭБ – гематозэнцефалический синдром
 ИЛ – интерлейкин
 ИФА – иммуноферментный анализ
 Об. белок – общий белок
 ОГМ – отек головного мозга
 ОРВИ – острая респираторная инфекция
 СМ – серозный менингит
 СРБ вч- С-реактивный белок высокочувствительный
 ТРФ – трансферрин
 ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
 ЦНС – центральная нервная система

