

Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей

Л.Н. Мазанкова, Г.Д. Гусева, Д.А. Моисеенкова, Г.В. Крючкова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Current possibilities of cerebrospinal fluid diagnosis of meningitides in children

L.N. Mazankova, G.D. Guseva, D.A. Moiseenkova, G.V. Kryuchkova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Представлен обзор литературы за последние 10 лет по проблеме нейроинфекций, в том числе менингитов. Показана необходимость поиска новых маркеров ранней диагностики гнойных менингитов для дифференциальной диагностики, мониторинга эффективности антибактериальной терапии, определения раннего прогноза исхода заболевания.

Ключевые слова: дети, нейроинфекции, менингиты, ликвородиагностика, гематоэнцефалический барьер, прокальцитонин, неоптерин, альбумин, цитокины, интерлейкины.

The paper gives the results of reviewing the data available in the literature published in the past 10 years on the neuroinfections, including meningitides. It demonstrates the necessity of searching for new markers for the early diagnosis of purulent meningitides to make a differential diagnosis, to monitor the efficiency of antibiotic therapy, to make an early prediction of a disease outcome.

Key words: children, neuroinfections, meningitides, cerebrospinal fluid diagnosis, blood-brain barrier, procalcitonin, neopterin, albumin, cytokines, interleukins.

Нейроинфекции представляют актуальную проблему инфекционной патологии у детей в связи с тяжестью течения, высоким процентом неблагоприятных исходов, сохранением высоких показателей летальности, определяющих социальную значимость патологии. Анатомическая и иммунологическая привилегированность центральной нервной системы (ЦНС) не позволяют при помощи рутинных методов оценить характер и степень поражения мозга и его оболочек. Это диктует необходимость разработки новых современных методов выявления в ликворе факторов воспаления в остром периоде развития менингита и определяет необходимость совершенствования ликвородиагностики на основе углубленного изучения нейро- и иммунобиологических механизмов патогенеза нейроинфекций [1, 2].

В настоящее время доказано, что в основе патогенеза нейроинфекций и поражения ЦНС неинфекционного генеза лежат различные факторы (инфекционные, аутоиммунные, метаболические и др.), влияющие

на состояние гематоэнцефалического барьера. Гематоэнцефалический барьер обеспечивает постоянство внутренней среды для клеток головного мозга. Он выполняет защитную функцию, ограждая нервную систему от поступления из крови чужеродных веществ, и регуляторную функцию, обеспечивая переход в мозговое вещество и спинномозговую жидкость субстратов, принимающих участие в биохимических процессах, протекающих в нервной ткани [3]. Гематоэнцефалический барьер связан с поверхностью, отделяющей мозг и ликвор от крови и обеспечивающей двунаправленный селективный обмен различных молекул между кровью, ликвором и мозгом.

По современным воззрениям, гематоэнцефалический барьер состоит из пяти слоев, из которых три образованы за счет трехслойной мембраны эндотелиоцита, а два других — двумя мембранными слоями астроцита. Уплотненные контакты эндотелия мозговых капилляров, эпителиальные клетки сосудистых сплетений и арахноидальных мембран служат морфологической базой барьера. Термин «барьер» указывает на состояние непроницаемости для молекул определенного критического размера. Низкомолекулярные компоненты плазмы крови, такие как глюкоза, мочевины и креатинин, свободно поступают из плазмы в ликвор, тогда как белки проходят пассивной диффузией через стенку сосудистого сплетения, и между плазмой и спинномозговой жидкостью имеется значительный градиент, зависящий от молекулярной массы белков. Ограниченная проницаемость сосудистых сплетений и гематоэнцефалического барьера поддерживает нор-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:26–35

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии последипломного образования

Гусева Галина Дмитриевна — к.м.н., асс. той же каф.

Моисеенкова Дарья Андреевна — асп. той же каф.

123995 Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

Крючкова Галина Владимировна — зав. детским инфекционным отделением КИБ №2 ДЗ г. Москвы

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

мальный гомеостаз и состав ликвора [4].

Морфологической основой гематоэнцефалического барьера являются эндотелий капилляров, базальная мембрана и прилегающие к ней отростки — «сосудистые ножки» глиоцитов — вещество мукополисахаридной природы. Долгое время считалось, что гематоэнцефалический барьер не пропускает крупные, наиболее чужеродные, а потому и опасные для нервной ткани молекулы, но небольшие химические соединения свободно проходят через него. Известно, что гематоэнцефалический барьер обладает специфической проницаемостью, осуществляя контроль не столько по размеру молекул, сколько по принципу их безопасности и полезности в данный момент в определенной структуре мозга. У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, родовую травму, проницаемость гематоэнцефалического барьера для патогенных микроорганизмов резко возрастает. Кроме того, при перинатальной энцефалопатии отмечаются дефекты в системе нейроэндокринной регуляции, иммунного гомеостаза, угнетение факторов неспецифической защиты и гуморального звена. Это объясняет, почему в группу риска по заболеванию бактериальными гнойными менингитами входят дети с перинатальной патологией ЦНС [5].

Особенности патогенеза бактериальных гнойных менингитов различной этиологии отличны друг от друга и сложны. Как правило, возбудитель инфекции после адгезии и колонизации на слизистых оболочках верхних дыхательных путей гематогенным, а в ряде случаев — лимфогенным путем, «прорывая» гематоэнцефалический барьер, проникает в сосудистые сплетения желудочков и оболочек мозга, вызывая гнойное воспаление. В ответ на действие экзо- и эндотоксинов выделяется ряд медиаторов воспаления, что приводит к каскаду воспалительных реакций, в результате которых развивается гнойный процесс в мягких мозговых оболочках, лабораторно проявляясь нейтрофильным плеоцитозом и увеличением содержания белка в цереброспинальной жидкости. Изучение патогенеза и патофизиологии бактериальных гнойных менингитов приводит к очевидным фактам, что церебральные повреждения — результат активации каскада воспалительных реакций в большей степени, чем повреждающее действие самого патогена. Воспалительный ответ в цереброспинальной жидкости развивается тогда, когда порог количества бактерий превышен, достигая примерно 10^5 и более бактерий/мл [6].

По мнению М. Н. Сорокиной (2003), важную роль в патогенезе бактериальных гнойных менингитов играют гипоксические состояния в ЦНС, возникающие в ответ на нарастающий лактат-ацидоз из-за накопления в цереброспинальной жидкости токсичных субстанций (продуктов распада бактерий и лейкоцитов). Гипоксия является основополагающим фактором нарушений в различных функциональных системах организма и, в первую очередь, иммунной. В последние

годы большое значение придается состоянию иммунной системы ребенка, являющейся одной из основных адаптационных систем, определяющих тяжесть течения и исход инфекционных заболеваний. В настоящее время доказано, что нервная и иммунная системы характеризуются многочисленными аналогиями: наличием центральных органов, влияющих на эффекторы, локализованные во всех областях организма; существованием памяти; присутствием на клетках обеих систем одних и тех же антигенных маркеров; проявлением ряда эффектов медиаторами нервной системы опосредованно через рецепторы иммунокомпетентных клеток; регуляцией метаболизма центрами иммунной системы; общей ведущей ролью гипоталамических центров в регуляции вегетативной нервной и иммунной систем. Данные о сходстве функциональной организации нервной и иммунной систем доказывают единое и целостное их функционирование. Важным аргументом в пользу этого вывода служит и факт синтеза одинаковых по структуре биорегуляторов как в нервной, так и в иммунной системе. Иммунокомпетентные клетки могут синтезировать нейропептиды и отвечать на большинство из них. Вместе с тем клетки нейроэндокринной системы продуцируют некоторые лимфокины и монокины и отвечают за их действие. К теории нейроиммунного взаимодействия тесно примыкают проблемы иммунологической привилегированности головного мозга и наличия в ЦНС забарьерной, собственной или «местной» иммунной системы [7].

Иммунологическая «привилегированность» ЦНС рассматривалась в работах многих авторов, которые обосновывали представления о ней результатами исследований по трансплантации эмбриональной нервной ткани в мозг взрослых животных. В то же время в ряде работ последних лет приводятся различные доводы за и против существования в ЦНС автономной, «местной» иммунной системы [8]. Авторы этих работ считают, что «местная» иммунная система включает в себя иммунореактивные Т- и В-лимфоциты, в том числе Т-хелперы, Т-киллеры, естественные киллеры, моноциты, макрофаги, гормоны и медиаторы иммунных реакций, клетки предшественники Т- и В-лимфоцитов, гипоталамические тимозинподобные гормоны, способствующие дифференцировке Т-лимфоцитов. Установлена возможность местного интратекального синтеза иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости; выявлена функциональная несовместимость Т-лимфоцитов крови и ликвора; в мозговой паренхиме обнаружены толерантные к нервной ткани лимфоциты.

Однако, как считает А. С. Шевелев (1991), гипотезу о собственных цензорных системах в забарьерных органах нельзя считать доказанной, хотя следует признать наличие в цереброспинальной жидкости внутрибарьерной местной иммунной системы строго функционального характера. По его мнению, в цереброспинальной жидкости существует комплекс специфических

иммунных факторов, играющих важную роль во внутричерепной патологии. Эта специфическая функциональная система осуществляет иммунный надзор в ЦНС и головном мозге. Сохранение постоянства внутренней среды мозга обеспечивается двумя системами барьеров: неспецифической — гематоэнцефалический барьер и специфической — иммунный барьер мозга. Ключевым этапом развития иммунопатологического процесса является нарушение гематоэнцефалического барьера и проникновение CD⁺ T-клеток в ЦНС.

Бактериемия и накопление в крови продуктов распада бактерий приводят к избыточной стимуляции макрофагов, являющихся центральным звеном иммунорегуляции. Макрофаг первым из всех защитных элементов сталкивается с микробным агентом или трансформированной клеткой. Цитокины, продуцируемые макрофагами, активируют факторы неспецифической резистентности (нейтрофилы, моноцит/макрофаги, NK-клетки), действуют на T- и B-лимфоциты, способствуя развитию специфического иммунитета. Исследования последних лет показали, что именно эндогенно синтезируемые цитокины ответственны за развитие симптомов инфекционно-токсического шока [9, 10].

Продукция и секреция цитокинов относятся к самым ранним событиям, сопутствующим взаимодействию микроорганизмов с макрофагами. Этот ранний неспецифический ответ на инфекцию важен по нескольким причинам. Он развивается очень быстро, поскольку не связан с необходимостью накопления клонов клеток, отвечающих на конкретный антиген. Вместе с тем ранний цитокиновый ответ влияет на последующий специфический иммунный ответ при инфекционных заболеваниях и отвечает за клинические особенности течения и исходы.

Цитокины при бактериальных гнойных менингитах синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ними области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Причем выделяемые на ранней стадии иммунного ответа цитокины могут служить критерием, по которому можно определить тип последующего иммунного ответа. При воспалительных повреждениях головного мозга увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) -1, -6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и других, являющихся причиной многих локальных и системных изменений [11]. Возможно, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами способствует прогрессированию повреждения тканей и поддерживает воспалительный процесс. В исследовании М. Наср (2010) показано, что для бактериальных гнойных менингитов характерна продукция провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости — ИЛ-8, ФНО- α

и интерферона- γ (ИФН- γ), превышающая норму в несколько сотен и более раз. В сыворотке крови уровень цитокинов остается в пределах нормы. Содержание ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ в цереброспинальной жидкости и их соотношение между собой отражают выраженность воспалительного процесса в менингеальных оболочках при бактериальных гнойных менингитах, коррелируя с плеоцитозом, высотой лихорадки, выраженностью интоксикации и степенью тяжести острого менингита вне зависимости от этиологии. Наиболее высокий уровень провоспалительных цитокинов в ликворе наблюдается при Hib¹-менингите, что свидетельствует о напряженности иммунного ответа в менингеальных оболочках в соответствии с тяжестью течения этого заболевания. Кроме того, автором было показано, что в остром периоде бактериальных гнойных менингитов средние показатели продукции ИФН- α и - β достоверно не отличаются от нормы. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ в ликворе, что свидетельствовало о напряженности Th-1 клеточного иммунного ответа в очаге воспаления и определяло характер поражения менингеальных оболочек при менингитах.

Исследованиями В. П. Молочного и соавт. (2007) показано, что развитие менингита у детей сопряжено с нарушением цитокинового баланса. При этом у больных отмечается усиление продукции провоспалительных и уменьшение продукции противовоспалительных цитокинов. Причем у детей с менингококковым менингитом отмечаются более выраженные нарушения в уровне цитокинов по сравнению с показателями, полученными у больных с энтеровирусным менингитом. Кроме того, уровень провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости больных менингококковым менингитом коррелирует с количеством нейтрофильных лейкоцитов, что позволяет предположить их патогенетическую взаимосвязь [12, 13]. Перечисленные патогенетические звенья не отражают то многообразие возникающих перестроек нервной и иммунной систем при воспалительных заболеваниях головного мозга, к которым относятся и бактериальные гнойные менингиты.

Центральным звеном воспалительных заболеваний является миграция лейкоцитов из кровотока через эндотелий и базальную мембрану в пораженную ткань. В процессе выхода лейкоцитов из циркуляции в ткань, происходящего в течение нескольких минут, выделяют четыре этапа: 1) этап первичной адгезии и медленно «катящегося» лейкоцита по поверхности эндотелия («роллинг»); 2) активация и остановка; 3) прочная адгезия; 4) диапедез (прохождение лейкоцита через эндотелий). Процесс экстравазации контролируется специализированными медиаторами иммунитета — хемотактическими цитокинами, или хемокинами. Они оказывают свое влияние на двух этапах. Во-пер-

¹ Менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* типа b.

вых, временно активируют интегрин на поверхности лейкоцитов, которые приводят к усиленной avidности клетки к эндотелиальным адгезивным молекулам и тем самым облегчают переход лейкоцитов от быстрого к медленному «роллингу» и в конечном счете к прочной адгезии. Во-вторых, создаваемые в ткани градиенты хемокинов позволяют фагоциту достигнуть участка воспаления и служить первой клеточно-опосредованной линией защиты организма хозяина от инфекции [14, 15].

Нарушение процесса выхода лейкоцитов из кровотока в поврежденную ткань, в том числе некорректная инициация, чрезмерное накопление и активация клеток воспаления или неспособность достигнуть эффективного прекращения воспалительных явлений, может привести к состоянию хронического воспаления. Таким образом, воспалительные и иммунные реакции являются результатом взаимодействия различных систем организма. Накопление лейкоцитов в тканях является ключевым этапом развития острых и хронических воспалительных заболеваний. Успехи молекулярной биологии последних лет показали, что механизмы селективного накопления лейкоцитов в тканях реализуются за счет цитокинов, которые активируют экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия посткапиллярных венул, и специфичных хемоаттрактантов лейкоцитов—хемокинов [16].

Цитокины — группа низкомолекулярных белков, обладающих разнообразными регуляторными функциями и продуцируемых различными клетками организма. Наиболее активными продуцентами цитокинов являются активированные Т-лимфоциты и макрофаги.

Цитокины можно условно разделить на следующие группы: гемопоэтические факторы (колониестимулирующие факторы, ИЛ-3 и ИЛ-7 и др.), регуляторы естественного иммунитета (ИФН- α и ИФН- γ , ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α и др.), регуляторы специфических иммунных реакций (например, ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- β — ТФР- β), регуляторы воспалительных реакций, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (ИФН- γ ИЛ-5 и ИЛ-10 и др.). Деление на группы весьма условно, поскольку для всех цитокинов характерно так называемое плеотропное действие, т.е. они — полифункциональные молекулы, действующие более чем на одну клетку-мишень и стимулирующие у различных мишеней различные процессы (рост, дифференцировку, экспрессию определенных мембранных антигенов). Спектры биологической активности цитокинов иммунной системы в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином.

Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» — ФНО,

ИЛ-1 и ИЛ-6, которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- γ и др. В свою очередь цитокины «второй волны» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток [17–19].

ИЛ-8 известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы (NAF). Он относится к группе хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток. ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа и формировании отека мозга [20]. Этот интерлейкин — небольшой гликопротеин с молекулярной массой 8,8 кД, включающий 72 аминокислотных остатка. Пептидная часть цитокина содержит 4 цистеиновых остатка, образующих в молекуле две дисульфидные связи, которые формируют соответственно две петли. Какое-либо нарушение этих связей приводит к изменению конформации белка и потере его биологических функций. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса.

Как и другие цитокины, ИЛ-8 — индуцибельный белок. Его продукция начинается после воздействия на клетки митогенов или эндогенных регуляторов: ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др. [21]. Основная функция ИЛ-8 — действие в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. Помимо этого, ИЛ-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов, изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами. Свойства ИЛ-8 вызывать миграцию клеток и способствовать их адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогена.

Изучение при первичном обследовании уровня ИЛ-8 и С-реактивного белка у новорожденных с низкой или средней выраженностью клинических признаков и акушерских факторов риска бактериальной инфекции приводит к снижению частоты нерациональной антибактериальной терапии. Такой диагностический подход является чувствительным и безопасным, позволяет снизить длительность госпитализации, предупредить нежелательные реакции, связанные с внутривенной антибактериальной терапией, помогает предупредить и уменьшить распространение ре-

зистентных штаммов бактерий в отделениях новорожденных [22, 23].

В настоящее время установлено, что особенностью цереброспинальной жидкости является практическое отсутствие в ней элементов противoinфекционной защиты, иммуноглобулинов, комплемента и антител. В этих условиях возбудители эффективно размножаются, индуцируют эндотелий мозговых капилляров для выработки ИЛ-8 — сильного хемоаттрактанта лейкоцитов. Адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия опосредуется молекулами — селектинами и интегринами. Этот процесс контролируется и основными противовоспалительными цитокинами — ФНО- α и ИЛ-1, определяющими остроту и степень выраженности воспалительных реакций в ЦНС. Данные цитокины продуцируются эндотелием мозговых сосудов, клетками астроглии, микроглии, эпендимы, что способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

ФНО- α и ИЛ-1 стимулируют продукцию других вторичных цитокинов типа ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В последующем и параллельно их продукция обеспечивается иммунокомпетентными клетками — макрофагами, лейкоцитами, лимфоцитами. Известен ряд цитокинов, например ИЛ-10, которые подавляют продукцию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и воспаление в целом [24, 25].

Изучение продукции про- и противовоспалительных цитокинов представляется важным для понимания механизмов развития инфекционной патологии как на системном, так и на органном уровне. В составе любой воспалительной реакции особое место занимают процессы свободнорадикального окисления. С окислительным стрессом связывают развитие многих патологических состояний. Вместе с тем при ряде инфекционных заболеваний у детей эти вопросы нуждаются в уточнении.

Приведенные выше данные исследований указывают на то, что изменение содержания ИЛ-8 наряду с другими показателями также может являться важным прогностическим фактором течения патологического процесса в организме человека [26]. У пациентов с сепсисом уровень циркулирующего ИЛ-8 достоверно ниже, чем у здоровых пациентов. Кроме того, уровень ИЛ-8 коррелирует с тяжестью заболевания (изначально низкий уровень ИЛ-8 является одним из признаков иммуносупрессии) и наличием первичного очага инфекции. Полученные данные зарубежных исследований свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-8 в спинномозговой жидкости является информативным маркером для диагностики бактериальных менингитов [27, 28].

Для современной клинической лабораторной диагностики предложены различные варианты исследования белкового состава цереброспинальной жидкости, включая его электрофоретическое фракционирование, изоэлектрофокусирование, определение цитокинов,

мозгоспецифических белков, ферментов и ингибиторов, иммуноглобулинов разных классов. Несмотря на информативность, большинство из них не находят широкого применения в клинике из-за трудоемкости и ограниченной доступности оборудования и тест-систем, что диктует необходимость разработки новых информативных методических приемов и алгоритмов, в том числе методов патобиохимической диагностики.

Для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера важное значение придается исследованию уровня альбумина и иммуноглобулина G в сыворотке крови и ликворе. Основную массу общего ликворного белка составляет альбумин. Доказана прямая зависимость между содержанием общего белка и концентрацией альбумина, что свидетельствует о большей лабильности альбумина по сравнению с глобулинами [29, 30].

Ликворный альбумин происходит исключительно из альбумина плазмы крови. Альбумин считается важнейшим маркером нарушения функции гематоэнцефалического барьера, и рассматривается как неспецифический признак патологии. Его нормальная концентрация увеличивается от вентрикулярного к люмбальному пространству, что объясняется проницаемостью границ спинального субарахноидального ликворного пространства. Концентрация альбумина от желудочкового ликвора к люмбальному увеличивается почти в 2 раза. В нормальном ликворе содержание альбумина варьирует от 0,07 до 0,36 г/л и выше. Почти всякое нарушение гематоэнцефалического барьера ведет к увеличению абсолютной концентрации альбумина в ликворе и увеличению отношения концентрации альбумина ликвора к альбумину сыворотки.

В норме отношение концентрации альбумина в ликворе к его концентрации в сыворотке менее $7 \cdot 10^3$. Примерно половина ткани мозга, особенно кора, не контактирует с ликвором, поэтому патология этих областей не отражается на составе ликвора.

Доказано, что отношение концентрации альбумина ликвора к концентрации альбумина сыворотки крови до $10 \cdot 10^3$ регистрируется при рассеянном склерозе, хроническом ВИЧ-ассоциированном энцефалите, алкогольной полинейропатии, амиотрофическом латеральном склерозе. Отношение до $20 \cdot 10^3$ характерно для вирусного менингита, оппортунистического менингоэнцефалита, диабетической полинейропатии, инфаркта мозга, кортикальной атрофии, а более $20 \cdot 10^3$ отмечается при туберкулезном менингите, полирадикулоневрите Гийена—Барре, менингополиневрите.

Отношение альбумин/глобулин в ликворе отражает осмотическое давление в ЦНС. Нормальное содержание общего белка в ликворе еще не свидетельствует об отсутствии патологии в ЦНС; на ее органическое поражение указывает изменение соотношений белковых фракций, которое определяется с помощью электрофореза [31]. Практически неизученным остается пептидный состав цереброспинальной жидко-

сти, несмотря на данные современной нейробиологии о значимости пептидов в регуляции и поддержании гомеостаза, осуществлении связи между иммунной и нервной системой [2].

Одним из наиболее важных маркеров активации клеточного иммунитета в цереброспинальной жидкости является неоптерин. Неоптерин — метаболит нуклеиновых оснований, схожий по структуре с молекулой фолиевой кислоты. Он синтезируется преимущественно макрофагально-моноцитарными клетками под действием ИФН- γ , продуцируемого Т-лимфоцитами, поэтому отражает выработку этого важного цитокина. Синтез ИФН- γ характерен для большинства клеточных цитотоксических иммунных ответов в ходе противовирусного или противоопухолевого иммунного ответа, а также специфического иммунного воспаления при аутоиммунных заболеваниях [32].

Высокие концентрации неоптерина отмечаются при цитотоксическом иммунном ответе, характерном для острых вирусных инфекций, гранулематозных процессов, противоопухолевого иммунитета, отторжения трансплантата, ряда аутоиммунных заболеваний. Так как антибактериальный иммунный ответ связан с другими механизмами иммунитета (синтезом антител, острофазовой реакцией и т.д.), увеличения продукции неоптерина на фоне большинства бактериальных инфекций не происходит.

ИФН- γ был идентифицирован как единственный цитокин, способствующий индукции значительной выработки неоптерина [33, 34]. Другие моно/цитокины на выработку неоптерина макрофагами не влияют.

Существует причина полагать, что уровень неоптерина отражает совокупный эффект положительно и отрицательно регулирующих воздействий на клеточную популяцию моноцитов/макрофагов, активирующихся ИФН- γ . Поэтому степень активации Т-лимфоцитов, особенно так называемых клеток Th-1-типа, которые отвечают за выработку ИФН- γ и ИЛ-2, имеет большое значение для выработки неоптерина [35]. Следовательно, вещества, оказывающие влияние на Т-клеточную популяцию, способны изменить степень активности моноцитов/макрофагов и, как результат, влиять на уровень неоптерина [36].

Экзогенное введение ИЛ-2 в периферические мононуклеарные клетки также приводит к увеличению синтеза неоптерина путем активации Т-клеток, хотя прямого влияния этого цитокина на выработку неоптерина моноцитами/макрофагами не отмечено. Аналогичным образом ИЛ-12 также может усилить образование неоптерина. ИФН- α и ИФН- β также индуцируют синтез неоптерина, но их действие значительно менее выражено. Различные цитостатики, ингибирующие формирование цитокинов Т-клетками, уменьшают уровень неоптерина в биологических жидкостях организма. Физиологические концентрации неоптерина и его восстановленных форм в организме невысоки.

В сыворотке здоровых взрослых людей концентрация неоптерина в среднем составляет 5,2 нмоль/л [37]. Имеются небольшие колебания, связанные с возрастом, физиологическим состоянием, расовыми различиями, отношением к курению [38]. За поддержание конститутивного уровня неоптерина в организме ответственна печень. Концентрация неоптерина в желчи в 100—200 раз превышает обнаруживаемую в сыворотке крови. Экскретируемый с желчью в тонком отделе кишечника неоптерин реабсорбируется в толстой кишке. Только 1% его обнаруживается в стуле [39]. Есть основания полагать, что часть неоптерина катаболизируется симбиотической микрофлорой толстого отдела кишечника [40]. Выведение неоптерина из организма осуществляют почки. Период его полувыведения составляет приблизительно 90 мин.

Биологический период жизни основных цитокинов в организме ограничен несколькими обстоятельствами: быстрой связью с мишенью или нейтрализацией. Из-за этого локально образующиеся цитокины часто не могут достичь кровотока и не могут являться приемлемыми маркерами для рутинной диагностики [41]. Кроме того, измерение уровня неоптерина не только отражает эффект какого-либо одного цитокина, а позволяет определить суммарный эффект иммунологической сети и взаимодействий с популяцией моноцитов/макрофагов. Помимо процессов, которые связаны с активацией клеточного звена иммунной системы, уровень неоптерина повышается при врожденном метаболическом дефекте синтеза биоптерина, а именно при кофакторной фенилкетонурии [42].

Определение содержания неоптерина можно рассматривать в качестве косвенного маркера иммунологически индуцированного окислительного стресса [43]. Эти результаты позволили предположить новую физиологическую роль неоптерина, а именно в качестве эндогенного регулятора цитотоксических эффекторных функций активированных макрофагов [44]. Одной из наиболее важных реакций цитотоксических макрофагов, стимулированных ИФН- γ , является производство NO из аргинина.

Производные неоптерина индуцируют запрограммированную смерть клетки, апоптоз [45]. Недавние сообщения показали, что неоптерин и 7,8-дигидронеоптерин активируют экспрессию протоонкогенов и, возможно, участвуют в злокачественной трансформации клеток.

Уровень неоптерина может быть использован в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций [46]. В отличие от резкого повышения уровня неоптерина у больных с вирусными инфекциями у пациентов с острыми бактериальными инфекциями, как правило, регистрируются его нормальные или слегка повышенные значения. Важно отметить, что при затяжных бактериальных инфекциях измерение уровня неоптерина позволяет

определить влияние терапевтических вмешательств (в частности терапии цитокинами — интерферонами, интерлейкинами или ФНО) на течение заболевания и установить оптимальную дозу иммуномодулирующего средства [47].

Доказано значение определения уровня неоптерина для мониторинга активности воспаления у пациентов с ремиттирующим энцефалитом. Уровень неоптерина в цереброспинальной жидкости является важным маркером воспалительного процесса в широком диапазоне острых и хронических нарушений ЦНС, а также служит более чувствительным маркером воспалительного процесса, чем плеоцитоз.

Большое количество исследований посвящено анализу содержания неоптерина в цереброспинальной жидкости у пациентов с ВИЧ-ассоциированной деменцией и оппортунистическими поражениями ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано, что уровень неоптерина в цереброспинальной жидкости повышен на протяжении всей ВИЧ-инфекции с поражением ЦНС и коррелирует с тяжестью поражения. После начала комбинированной антиретровирусной терапии данный показатель заметно снижается, но остается слегка выше нормального уровня у большинства пациентов, несмотря на длительность терапии [48].

Бактериальные и асептические/вирусные менингиты очень схожи по первоначальным симптомам заболевания, которые включают в себя лихорадку и головную боль. Ключевым подходом к лечению таких пациентов является срочная дифференциальная диагностика, определение вероятных возбудителей и назначение этиотропной терапии [49]. В процессе постановки диагноза «менингит» перед врачом нередко возникает дилемма в отношении этиологического фактора и дальнейшей этиотропной терапии данного состояния. Сходство клинических симптомов, а иногда и результатов исследования цереброспинальной жидкости в ряде случаев не позволяет достоверно определить качество возбудителя. В то же время раннее начало этиотропной терапии является предметом первой необходимости при лечении данной группы пациентов и зачастую определяет прогноз заболевания. Для дифференциальной диагностики в настоящее время используются различные биохимические маркеры, которые определяются непосредственно в цереброспинальной жидкости, такие как лактат, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, ферритин, по отдельности, имеющие низкую специфичность и чувствительность. С-реактивный белок малоинформативен для дифференциации бактериального менингита от асептического, так как его уровень в отдельных случаях может быть повышен и при вирусной инфекции [50, 51].

Исследование провоспалительных цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости для диффе-

ренциальной диагностики менингитов является трудоемким и дорогостоящим. Идеальный метод, позволяющий сделать правильный выбор в отношении тактики лечения пациента с поражением ЦНС, должен быть недорогим, несложным в выполнении, высокоспецифичным и чувствительным; должен способствовать ранней диагностике заболевания, коррелировать с тяжестью процесса и давать возможность оценить эффективность лечебных мероприятий [52].

Одним из перспективных направлений в дифференциальной диагностике менингитов является исследование уровня прокальцитонина — маркера бактериальной инфекции, имеющего более высокую специфичность по сравнению с другими показателями. Прокальцитонин представляет собой белок, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 12 793 Д, синтезируется в С-клетках щитовидной железы и является предшественником гормона кальцитонина. Человеческий геном содержит 4 гена, кодирующих синтез кальцитонина с различными генными продуктами, которые собирательно называются «семейством генов прокальцитонина». Кальцитонин кодируется геном *CALC-I*, транскрипция которого зависит от тканевой локализации. В нервной системе ген *CALC-I* обуславливает транскрипцию мРНК для кальцитонин генно-родственного пептида (CGRP), который, вероятно, играет роль в иммунорегуляции и нервной передаче.

При тяжелой инфекции (бактериальной, грибковой, паразитарной) с манифестацией воспалительного процесса под влиянием эндотоксинов, бактериальных тел при участии цитокинов происходит резкая экстракореидная выработка прокальцитонина, причем без повышения уровня конечного гормона кальцитонина. Самые высокие концентрации прокальцитонина определяются при бактериальном сепсисе и септическом шоке. Установлено, что уровень прокальцитонина избирательно повышается при тяжелых бактериальных, грибковых и паразитарных, но не при вирусных, ограниченных бактериальных инфекциях, неопластических процессах и аутоиммунных расстройствах. Показана высокая корреляция уровня прокальцитонина с выраженностью воспалительной реакции, что вызывает интерес исследователей к возможности клинического использования этого показателя как маркера тяжелой инфекции [53]. Исследуя концентрацию прокальцитонина в плазме крови, можно дифференцировать диссеминированную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, от бактериального сепсиса [54].

Простота определения уровня прокальцитонина, его биохимические и физиологические свойства и некоторые преимущества перед другими показателями воспаления делают прокальцитонин перспективным маркером для рутинного использования в отделениях интенсивной терапии. В настоящее время источник

синтеза прокальцитонина при тяжелых инфекциях не установлен. При моделировании сепсиса на лабораторных животных мРНК прокальцитонина обнаружена во многих органах и тканях. Нейроэндокринные клетки, продуцирующие прокальцитонин, найдены в легких, печени, кишечнике. Установлено, что провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО- α) стимулируют экспрессию мРНК прокальцитонина и вызывают увеличение внутриклеточного содержания компонентов прокальцитонина, а провоспалительный цитокин IL-10 такими свойствами не обладает. Также синтез прокальцитонина выявлен в макрофагах, гранулоцитах, В- и Т-лимфоцитах [55]. В зарубежной литературе широко представлены работы по определению уровня прокальцитонина для ускоренной дифференциальной диагностики бактериальных и серозных менингитов и мониторинга эффективности их терапии. Установлено, что значительное повышение его сывороточного уровня характерно именно для бактериальных менингитов [56].

Опубликованы результаты сравнительных исследований показателей С-реактивного белка и прокальцитонина в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови. Подтверждено, что высокий уровень прокальцитонина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости характерен для бактериального менингита. Показано, что при исследовании уровня сывороточного и цереброспинального прокальцитонина у пациентов с бактериальным менингитом данный тест обладает чувствительностью 100 и 84,21% соответственно, а специфичность составляет 87,9 и 93,54%. По мнению авторов, несмотря на то что прокальцитонин является лучшим биологическим маркером бактериальной ин-

фекции, у ряда пациентов он не может быть использован как 100% маркер бактериального менингита без учета других показателей воспаления. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, прежде чем определение уровня прокальцитонина станет решающим в дифференциальной диагностике менингитов у детей.

Подобные результаты были получены и у взрослых с бактериальными и вирусными менингитами [57]. Большинство этих работ касается изучения сывороточной концентрации прокальцитонина с целью мониторинга эффективности терапии бактериальных менингитов. Исследователями установлено, что при адекватной антибактериальной терапии уровень прокальцитонина в сыворотке быстро снижается [58, 59].

В отечественной литературе определение сывороточного уровня прокальцитонина проводилось для диагностики сепсиса, инфекционных осложнений онкологических и гематологических заболеваний, тяжелых оперативных вмешательств [60]. В то же время не изучалась информативность показателя прокальцитонина в ликворе при нейроинфекциях у детей и взрослых для дифференциальной диагностики менингитов разной этиологии.

Таким образом, проблемы ликвородиагностики бактериальных гнойных менингитов у детей остаются актуальными и требуют поиска информативных методов исследования цереброспинальной жидкости с применением современных иммунологических, нейробиологических и биохимических подходов с целью разработки клинико-лабораторных критериев дифференциальной диагностики нейроинфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Наср Мосхен Адულхамид*. Клинико-эпидемиологические особенности и интерферонотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010; 147. (Nasr Moshen Adul'hamid. The clinical and epidemiological features and interferonoterapiâ bacterial suppurative meningitis in children: Avtoref. ... p.h.d. Moscow 2010; 147.)
2. *Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В.* Бактериальные менингиты у детей. М: Медицина 2003; 314. (Skrpichenko N.V., Sorokina M.N., Ivanova V.V. Bacterial meningitis in children. M: Medicine 2003; 314.)
3. *Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Быкова Р.Н. и др.* Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов. I национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции» 28–29 мая. М 2007; 15–18. (Vengerov Ju.Ja., Nagibina M.V., Bykova R.N. Topical problems of the diagnosis and treatment of bacterial purulent meningitis. I National Conference with international participation «Neuroinfections» 28–29 may. Moscow 2007; 15–18.)
4. *Королева И.С., Белошицкий Г.В.* Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты. Руководство по бактериальной диагностике. М: МИА 2007; 127. (Koroleva I.S., Beloshickij G.V. meningococcal disease and bacterial suppurative meningitis. Guide to bacterial diagnosis. M: MIA 2007; 127.)
5. *Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В.* Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами. Инфекция и антимикробная терапия 2009; 1: 1–15. (Vengerov Ju.Ja., Chencov V.B., Nagibina M.V. Modern principles of diagnostics and treatment of suppurative bacterial meningitis. Infekcija i antimikrobnaja terapija 2009; 1: 1–15.)
6. *Еремеева И.Г.* Острые менингиты у детей: синдром системного воспалительного ответа, усовершенствование ранней диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов 2008; 28. (Eremeeva I.G. Acute meningitis in children: the systemic inflammatory response syndrome, improving early diagnosis and treatment: Avtoref. ... p.h.d. Saratov 2008; 28.)
7. *Dubos F., Maréchal I., Tilmont B. et al.* Incidence of invasive meningococcal diseases in children in Northern France: usefulness and limits of the discharge code database for correcting compulsory notification data. Arch Pediat 2009; 16: 984–990.

8. Johnson H.L., Knoll M.D., Levine O.S. et al. Serotype distribution of invasive pneumococcal disease among children globally: results from the Pneumococcal Global Serotype Project 2008. www.plosmedicine.org.
9. Венгеров Ю.Я., Свистунова Т.С., Молотилова Т.И. и др. Диагностика и антибактериальная терапия бактериальных гнойных менингитов у детей. Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России, актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. М 2009; 27. (Vengerov Ju.Ja., Svistunova T.S., Molotilova T.I. et al. Diagnostics and antibacterial therapy of bacterial suppurative meningitis in children. Materials VIII Congress of Pediatric infection diseases of Russia, current issues, vaccine and Infectious Pathology. Moscow 2009; 27.)
10. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Мигманов Т.Е. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов. Лечащий врач 2009; 9: 10—15. (Vengerov Ju.Ja., Nagibina M., Migmanov I.E. The actual problems of the diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Lechashhij vrach 2009; 9: 10—15.)
11. Данилов Д.Е., Карпов И.А., Титов Л.П. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах. Белорусский медицинский журнал 2003; 3: 61—65. (Danilov D.E., Karpov I. A., Titov L.P. Proinflammatory cytokines tumor necrosis factor in purulent meningitis. Belorusskij medicinskij zhurnal 2003; 3: 61—65.)
12. Кириенко О.С. Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов у детей в Ставропольском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011; 24. (Kiriyenko O.S. Clinical-immunological particularities of purulent meningitis in infants in the Stavropol Territory: Avtoref. ... p.h.d., 2011; 24.)
13. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Лыткина И.Н. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов. Эпидемиология и инфекционные болезни 2005; 3: 5—9. (Koroleva I.S., Beloshickij G. V., Lytkina I. Etiology and diagnosis of purulent bacterial meningitis. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2005; 3: 5—9.)
14. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Резванцев М.В. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах. Журн инфектол 2011; 3: 1: 53—58. (Lobzin Y.V., Pilipenko V.V. Rezvancev M.V. Early prognosis in bacterial septic meningitis. Zhurn infektol 2011; 3: 1: 53—58.)
15. Макарова Т.Е., Кузнецова А.В., Горovenko Н.А. и др. Характер иммунологического ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей раннего возраста. Дальневосточный мед журн 2013; 3: 27—33. (Makarova I.E., Kuznetsov A.V., Gorovenko N.A. et al. The nature of the immunological response to bacterial meningitis purulent in young children. Dal'nevostochnyj med zhurn 2013; 3: 27—33.)
16. Макарова Т.Е., Кузнецова А.В., Горovenko Н.А. Характер иммунологического ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей раннего возраста. Дальневосточный мед журн 2008; 3: 30—32. (Makarova I.E., A.V. Kuznetsov. Gorovenko N.A. Character of the immunological answer at bacterial purulent the meningitakh at children of early age. Dal'nevostochnyj med zhurn 2008; 3: 30—32.)
17. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Карасев В.В. Значение белково-пептидного состава цереброспинальной жидкости для диагностики и прогноза бактериальных гнойных менингитов у детей. Эпидемиол и инфек бол 2005; 3: 50—54. (Alexeyeva L.A., Skripchenko N.V., Karasev V. Value protein-peptide composition of cerebrospinal fluid for diagnosis and prediction of bacterial suppurative meningitis in children. Jepidemiol i infek bol 2005; 3: 50—54.)
18. Железников Г.Ф., Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В. Медиаторы иммунного ответа в цереброспинальной жидкости при вирусных нейроинфекциях. Мед академ журн 2011; 11: 4: 78—85. (Zeleznikow G.F., Skripchenko N.V., Lobzin Y.V. Mediators of the immune answer in tsebrospinalny liquid at virus neuroinfections. Med akadem zhurn 2011; 11: 4: 78—85.)
19. Белобородова Н.В., Понов Д.А. Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций. Клин анестезиол и реаниматол 2006; 3: 3: 30—39. (Beloborodova N.V., Popov D.A. Search of a "ideal" biomarker of bacterial infections. Klin anesteziol i reanimatol 2006; 3: 3: 30—39.)
20. Данилов Д.Е., Карпов И.А., Титов Л.П. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах. Белорусский мед журн 2003; 3: 61—65. (Danilov D.E., Karpov I. A., Titov L.P. Proinflammatory cytokines tumor necrosis factor in purulent meningitis. Belorusskij med zhurn 2003; 3: 61—65.)
21. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г. Синдром системного воспалительного ответа при острых менингитах у детей. Лекция для врачей. Ст-Петербург 2008; 24. (Mikhailova E.V., Eremeeva I.G. Syndrome of the system inflammatory answer at sharp meningitis at children. Lecture for doctors. St-Petersburg 2008; 24.)
22. Галстян Г.М., Городецкий В.М., Берковский А.Л. Прокальцитонин — маркер инфекционного воспаления: клиническое значение и область применения. Анестезиол и реаним 2003; 2: 26—30. (Galstyan G.M., Gorodetsky V.M., Berkovskij, A. L. Procalcitonin — a marker of an infectious inflammation: clinical significance and scope. Anesteziol i reanim 2003; 2: 26—30.)
23. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. Вестн интенс тер 2003; 1: 12—20. (Gelfand B.R., Filimonov M.I., Hyles T.B. Procalcitonin: a new laboratory diagnostic marker of sepsis and septic complications in surgery. Vestn intens ter 2003; 1: 12—20.)
24. Алексеева Л.А. Значение белково-пептидного состава цереброспинальной жидкости для диагностики и прогноза бактериальных гнойных менингитов у детей. Эпидемиол и инфек бол 2005; 3: 50—54. (Alekeeva L.A. Value of proteinaceous and peptide composition of tsebrospinalny liquid for diagnostics and the forecast of bacterial purulent meningitis at children. Jepidemiol i infek bol 2005; 3: 50—54.)
25. Zubarev A. Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции: обзор. www.CRITICARE.chat.ru. (Zubarev A. Procalcitonin: a new marker for the diagnosis of severe infection: a review. [www: CRITICARE.chat.ru](http://www.CRITICARE.chat.ru).)
26. Ибадова Т.И. Клиническое значение содержания неоптерина в крови новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС. Педиатрия 2012; 91: 4: 100—162. (Ibadova T.I. Clinical value of the contents неоптерина in blood of newborn children with hypoxemic defeat of CNS. Pediatrija 2012; 91: 4: 100—162.)
27. Titmarsh C.J., Moscovis S.M., Hall S. et al. Comparison of cytokine gene polymorphisms among Greek patients with invasive meningococcal disease or viral meningitis. J. Med Microbiol 2013; 62: 694—700.
28. Hamedi A., Ayatollahi H., Ataee Nakhaee A. 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; 14: 822—825.
29. Молочный В.П., Макарова Т.Е., Головкова Н.Ф. Нейроспецифическая енoлаза и глиофибрилярный кислый протеин крови и цереброспинальной жидкости как маркер повреждения ткани мозга при бактериальных гнойных менингитах у детей. Дальневосточный мед журн 2012; 2: 1—7. (Molochni V.P., Makarova T.E., Golovkova N.F. Neurospecific enolaza and a gliofibrillyarny sour protein of blood and cerebrospinalny fluid as a marker of damage of tissue of a brain at bacterial purulent meningitis at children. Dal'nevostochnyj med zhurn 2012; 2: 1—7.)
30. Назарочкина О.В. Клинико-диагностическое значение некоторых железосодержащих белков острой фазы и интерлейкина-10 при вирусных менингитах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Волгоград 2006; 26.

- (Nazarochkina O.V. clinical diagnostic value of some iron-containing proteins of acute phase and interleukin-10 in viral meningitis in children: Avtoref. ... p.h.d. Volgograd 2010; 26.)
31. *Нартов П.В.* Полимеразная цепная реакция в диагностике острых менингитов бактериальной и вирусной этиологии. *Международный мед журн* 2011; 2: 85—87. (Nartov P.V. Polymerase chain reaction in diagnostics of sharp meningitis of a bacterial and virus etiology. *Mezhdunarodnyj med zhurn* 2011; 2: 85—87.)
 32. *Пустовалова П.А., Петрова М.Б.* Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже. *Биомедицинская химия (Тверь)* 2011; 57: 4: 461—468. (Pustovalova P. A., Petrov M. B. Neopterin as an indicator of the activity of the inflammatory phase of wound in the skin. *Biomedicinskaja himija (Tver)* 2011; 57: 4: 461—468.)
 33. *Свиридов Е.А., Телегина Т.А.* Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии. М* 2005; 45: 355—390. (Sviridov E. A., Telegina T. A. Neopterin and recovered his mold: the biological role and participates in cellular immunity. *The Progress of biological chemistry. Moscow* 2005; 45: 355—390.)
 34. *Хохлова З.А., Лыкова О.Ф., Коньшева Т.В. и др.* Исследование содержания альбумина и альфа-2-макроглобулина в спинномозговой жидкости для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера при менингите. *Бюлл сиб мед* 2008; 88—91. (Khokhlova Z. A. Lykova, O. F., Konysheva T. V. et al. To study the content of albumin and alpha-2-macroglobulin in cerebrospinal fluid for evaluating the permeability of the blood-brain barrier with meningitis. *Bjull sib* 2008; 1: 88—91.)
 35. *Molero-Luis M., Fernández-Ureña S., Jordán I. et al.* Cerebrospinal fluid neopterin analysis in neuropediatric patients: establishment of a new cut off-value for the identification of inflammatory-immune mediated processes. *Neopterin working group. PLoS One* 2013; 18: 8: 832—837.
 36. *Ishikawa T., Hamel M., Zhu B.L. et al.* Comparative evaluation of postmortem serum concentrations of neopterin and C-reactive protein. *Forensic Sci Int* 2008; 179: 135—143.
 37. *Mommsen P., Frink M., Pape H.C. et al.* Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: a prospective cohort study. *Injury* 2009; 40: 528—534.
 38. *Hautala T., Partanen T., Sironen T. et al.* Elevated cerebrospinal fluid neopterin concentration is associated with disease severity in acute Puumala hantavirus infection. *Clin Dev Immunol* 2013; 634—632.
 39. *Huang K., Du G., Wei C. et al.* Elevated serum lactoferrin and neopterin are associated with postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Arch Med Sci* 2013; 9: 865—71.
 40. *Viallon A., Desseigne N., Marjollet O. et al.* Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011; 15: 136.
 41. *Biesiada G., Czepiel J., Garlicki A. et al.* Neopterin in serum and cerebrospinal fluid in Lyme disease. *Przegl Lek* 2009; 66: 508—510.
 42. *De Rosa S., Cirillo P., Pacileo M. et al.* Neopterin: from forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 188—199.
 43. *Pacifico L., Osborn J.F., Natale F. et al.* Procalcitonin in pediatrics. *Adv Clin Chem* 2013; 59: 203—263.
 44. *Jin M., Khan A.I.* Procalcitonin. Uses in the clinical laboratory for diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010; 41: 173—177.
 45. *Woodworth A.* Procalcitonin: the answer to the sepsis dilemma? <http://www.aacc.org/>.
 46. *Bociąga-Jasik M., Cieśla A., Kalinowska-Nowak A. et al.* Role of IL-6 and neopterin in the pathogenesis of herpetic encephalitis. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1203—1209.
 47. *Alkholi U.M., Abd Al-monem N., Abd El-Azim A.A. et al.* Serum procalcitonin in Egyptian patients with acute meningitis and a negative direct cerebrospinal fluid examination. *J Infect Public Health* 2013; 1876.
 48. *Kapoor R., Mishra O.P., Srivastava R.* Serum procalcitonin in septic meningitis. *Indian J Pediat* 2013; 80: 365—370.
 49. *Dubos F., Korczowski B., Aygun D.A. et al.* Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediat Adolesc Med* 2008; 162: 1157—1163.
 50. *Tasdelen Fisgin N., Aliyazicioglu Y., Tanyel E. et al.* The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *South Med J* 2010; 103: 216—219.
 51. *Gürin G., Sahin T.T., Fuchs D. et al.* Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients. *Toxicol Mech Methods* 2011; 21: 231—235.
 52. *Лыскина Г.А., Дронов И.А., Тугаринова Г.В.* Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике. *Педиатрия* 2006; 4: 32—46. (Lyskina G. A., Dronov I. A., Tugarinova G. V. Definition of level of a pro-calcitonin of blood in pediatric practice. *Pediatrija* 2006; 4: 32—46.)
 53. *Маттэу Д.К., Нтэни Г., Контгоиорги М. и др.* Использование уровня прокальцитонина при антибактериальной терапии больных, находящихся в критическом состоянии: систематический обзор и метаанализ Европейского общества интенсивной терапии. *Инфекционные болезни* 2013; 1: 66—76. (Matthaeou D. C., Ntèni G., Kontogiorgi M. et al. The use of Procalcitonin level in antibacterial therapy patients in critical condition: a systematic review and meta-analysis of the European society of intensive care medicine. *Infekcionnye bolezni* 2013; 1: 66—76.)
 54. *Вельков В.В.* Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний: научный обзор. *М* 2009; 60. (Velkov V. V. Procalcitonin and c-reactive protein in the diagnosis of critical States: scientific review. *Moscow* 2009; 60.)
 55. *Choi S.H.* Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery. *Infect Chemother* 2013; 45: 308—314.
 56. *Чурсина Е.С.* Клинико-диагностическое и прогностическое значение: прокальцитонина, белков острой фазы воспаления и интерлейкинов 6 и 8 при бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *М* 2008; 27. (Chursina E. S. clinical-diagnostic and predictive value of Procalcitonin, protein: the acute phase of inflammation and Interleukin 6 and 8 with bacterial pneumonia in preterm infants: Avtoref. ... p.h.d. *Moscow* 2008; 27.)
 57. *Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F. et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463—474.
 58. *Pourakbari B., Mamishi S., Zafari J. et al.* Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 252—255.
 59. *Prat C., Sancho J.M., Dominguez J. et al.* Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1752—1761.
 60. *Ивянская Е.В., Гальчина О.В., Беляева Ж.Г. и др.* Высококочувствительные маркеры в диагностике септических осложнений. *Клин лаб диагн* 2013; 9: 59—60. (Ivjanskaja E. V., Gal'china O. V., Beljaeva Zh. G. et al., Highly sensitive markers in diagnostics of septic complications. *Klin lab diag* 2013; 9: 59—60.)

Поступила 02.07.14