

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831.9-002.3-022.7-092:612.017.1]-078.33

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ

Балмасова И.П., Венгеров Ю.Я., Раздобарина С.Е., Нагибина М.В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института

*Цель исследования – сравнительная оценка состояния клеток иммунной системы у больных бактериальными гнойными менингитами, вызванными *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*.*

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии были тестированы кровь и спинномозговая жидкость 65 больных бактериальными гнойными менингитами с менингококковой (38 человек) и пневмококковой (27 человек) природой заболевания.

Результаты. Были выявлены общие закономерности иммунного ответа на инфицирование ЦНС менингококком и пневмококком: падение числа $CD16^+CD56^+$ (естественных киллеров – ЕК) и рост числа $CD19^+$ -клеток в крови, рост абсолютного числа Т-лимфоцитов, особенно $CD3^+CD8^+$, и ЕК. При пневмококковом менингите отмечен более выраженный рост абсолютного числа ЕКТ ($CD3^+CD56^+$) и В-лимфоцитов в крови, а в спинномозговой жидкости более выраженный рост абсолютного числа ЕКТ свидетельствовал о тяжелом течении заболевания.

Заключение. В результате проведенных исследований был выявлен ряд закономерностей развития иммунного ответа при бактериальных гнойных менингитах менингококковой и пневмококковой этиологии, которые показывают большую информативность исследования иммунограмм спинномозговой жидкости при данных заболеваниях по сравнению с кровью. В последнем случае иммунологические исследования могут не только способствовать выявлению общих закономерностей развития иммунного ответа при бактериальных менингитах, но и служить основой для дифференциации воздействия менингококка и пневмококка на иммунокомпетентные клетки, а также отражать тяжесть течения заболевания, влияя на характер проводимой терапии.

Ключевые слова: бактериальные гнойные менингиты; пневмококк; менингококк; иммунный ответ; лимфоциты; ЕКТ.

Balmasova I.P., Vengerov Yu. Ya., Razdobarina S. E., Nagibina M.V.

IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES OF BACTERIAL PURULENT MENINGITIDES

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 20, bld. 1, Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127473

The aim of the study. Comparative assessment of the state of cells of the immune system in patients with purulent bacterial meningitides caused by *N. meningitidis* and *S. pneumoniae*.

Materials and methods. By the method of flow cytofluorometry there were tested blood and cerebrospinal fluid of 65 patients with bacterial purulent meningitis, with the meningococcal (38 people) and pneumococcal (27 people) nature of the disease.

Results. There were revealed general consistencies of the immune response to CNS infection with meningococcus and pneumococcus: the fall of the number of $CD16^+CD56^+$ (NK) and the gain in the number of $CD19^+$ cells in the blood, an increase in the absolute number of T lymphocytes, especially, $CD3^+CD8^+$ and NK. In pneumococcal meningitis there was noted the more pronounced upsurge in the absolute number of the NKT ($CD3^+CD56^+$) and B-lymphocytes in the blood whereas in cerebrospinal fluid - the more pronounced upturn in the absolute number of NKT that testified to the severe course of the disease.

Conclusion. As a result of performed studies there was identified a series of consistencies for the development of the immune response in bacterial purulent meningitides of meningococcal and pneumococcal etiology, which show the high informativeness of the study of immunograms of cerebrospinal fluid in these diseases as compared with blood. In the latter case, immunological studies may contribute not only to the identification of general consistencies of the development of the immune response in bacterial meningitis, but also serve as a basis for the differentiation of the impact of meningococcal and pneumococcal infection on immunocompetent cells, as well as to reflect the severity of the course of the disease, affecting the nature of the therapy.

Key words: bacterial purulent meningitides; pneumococcal; meningococcal disease; the immune response; lymphocytes; NKT.

Введение

Проблема бактериальных гнойных менингитов (БГМ) имеет длительную историю [5, 16] и до настоящего времени не потеряла своего клинико-

эпидемиологического значения как на всем мировом пространстве [10, 11, 16, 22], так и в России [3, 4]. По данным российских авторов, актуальность проблемы обусловлена тяжестью течения БГМ, диагностическими ошибками на догоспитальном этапе, ранним, а нередко молниеносным развитием жизнеугрожающих состояний, недостаточной эффективностью методов диагностики и комплексной терапии в стационарах [1].

Для корреспонденции (correspondens to): *Балмасова Ирина Петровна*, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ, 119285, Москва, ул. Мосфильмовская, 24-49; email: iri.balm@mail.ru

Введение в систему борьбы с БГМ вакцинопрофилактики за последние 25 лет значительно изменило оценку эпидемиологического значения этих заболеваний [10, 16]. Тем не менее наиболее частыми этиологическими агентами остаются *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* [11, 22]. В частности, частота встречаемости *N.meningitidis* достигает от 41%, по данным зарубежных исследователей, до 60% в России среди всех эпизодов бактериальных гнойных менингитов, а *S. pneumoniae* – 29 и 25% соответственно [4, 22].

Современное направление исследований иммунопатогенеза менингококковых и пневмококковых менингитов тесно связано с проблемами своевременной диагностики этих заболеваний, разработкой новых перспективных методов их лечения и специфической профилактики.

Дело в том, что развитие протективных иммунных механизмов при БГМ испытывает довольно значительное негативное влияние со стороны факторов вирулентности, агрессивность которых у таких возбудителей, как *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, особенно высока. В частности, экспериментальные исследования трех основных факторов вирулентности *S. pneumoniae* – полисахаридов капсулы, поверхностных белков А и С, токсина пневмолизина – отчетливо продемонстрировали их антифагоцитарную активность [15, 23], холинсвязывающие [23] и лактоферинсвязывающие свойства [13], способность ингибировать систему комплемента [18, 28] и индуцировать апоптоз клеточных элементов микроглии (резидентных макрофагов мозга) и нервных клеток [7, 23]. В результате уже на ранних стадиях инфекционного процесса происходит резкое нарушение фагоцитарных и регуляторных функций клеток микроглии, которому сопутствуют значительные воспалительные изменения со стороны оболочек мозга и нейрональные нарушения [7, 23, 25]. Основной фактор патогенности *N. meningitidis* – капсула, защищающая менингококки от различных воздействий, в первую очередь от фагоцитоза, а повреждающим агентом при менингококковой инфекции выступает высокотоксичный эндотоксин [2]. Огромная роль в нарушениях формирования иммунного ответа принадлежит антигенной изменчивости указанных возбудителей, что проявляется обилием серологических вариантов, определяющих инвазивные и иммуномодулирующие свойства этих бактерий [12, 16, 26].

В результате сочетанного воздействия факторов вирулентности *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, микробных паттернов возбудителей через Toll-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов [8], модифицированных в процессе изменчивости антигенов капсул и поверхностных белков [12], формируется иммунный ответ, дифференциальные признаки которого в зависимости от этиологии заболевания полностью еще не раскрыты. В связи с этим целью данной работы служила сравнительная оценка со-

стояния клеток иммунной системы у больных бактериальными гнойными менингитами, вызванными *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*.

Материал и методы

Под наблюдением находились 65 больных БГМ, среди которых у 38 человек была установлена менингококковая природа заболевания, а у 27 пациентов заболевание было вызвано пневмококком. Критерием диагноза БГМ, помимо клинических проявлений заболевания, служили изменения в ликворе (цитоз более 500 клеток в 1 мл, нейтрофильных гранулоцитов более 50%). Этиология БГМ устанавливалась при выявлении *N.meningitidis* и *S.pneumoniae* в реакции латекс-агглютинации (РАЛ), при бактериологическом исследовании или по результатам ПЦР. Среди больных менингококковым менингитом 18 человек имели среднетяжелое течение заболевания и 20 (53%) человек – тяжелое течение, в составе группы больных пневмококковым менингитом у 7 человек было диагностировано среднетяжелое течение и у 20 (74%) человек – тяжелое течение.

В контрольную группу вошли 32 человека, у которых при наличии показаний к проведению люмбальной пункции воспалительных изменений в спинномозговой жидкости выявлено не было (цитоз менее 7 клеток в 1 мл, единичные лимфоциты).

После определения общего числа лимфоцитов на гематологическом анализаторе («Vecman Coulter», США) всем обследованным проводилось иммунологическое исследование крови и спинномозговой жидкости методом проточной цитофлуориметрии на приборе BD FACSCanto II («Becton Dickinson», США). Исследование включало определение абсолютного и относительного числа лимфоцитов следующих фенотипов: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD19⁺.

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS, версия 19,0.

Результаты и обсуждение

Для выявления наиболее значимых отклонений от контроля фенотипического состава лимфоцитов в крови и спинномозговой жидкости у больных гнойными менингитами проводилось его сравнение с использованием методов непараметрической статистики (см. таблицу).

Как следует из таблицы, наиболее характерными отклонениями от контроля в крови служило снижение абсолютного числа лимфоцитов в целом преимущественно за счет падения содержания естественных киллеров – ЕК (CD16⁺CD56⁺), в то время как число В-лимфоцитов возрастало примерно в 1,5 раза.

При аналогичном анализе фенотипического состава лимфоцитов спинномозговой жидкости спектр выявленных изменений был значитель-

Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и спинномозговой жидкости у больных бактериальными гнойными менингитами

Показатели	Единицы измерения	Медиана [минимум, максимум]		p
		больные БГМ, n = 65	контроль, n = 32	
Кровь				
Лимфоциты	%	23,0 [7,0; 46,0]	28,5 [19,2; 45,6]	0,012
	10 ⁹ клеток/л	2,05 [0,67; 5,69]	1,69 [0,96; 3,60]	0,292
CD3 ⁺	%	73,8 [65,3; 80,6]	73,5 [61,3; 87,4]	0,165
	10 ⁹ клеток/л	1,49 [0,53; 4,0]	1,17 [0,67; 3,15]	0,200
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	43,7 [33,1; 51,8]	41,0 [13,6; 57,5]	0,059
	10 ⁹ клеток/л	0,85 [0,29; 2,44]	0,84 [0,35; 2,44]	0,448
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	27,1 [21,6; 35,1]	26,9 [16,3; 70,9]	0,847
	10 ⁹ клеток/л	0,54 [0,18; 1,71]	0,43 [0,20; 2,55]	0,267
CD3 ⁺ CD56 ⁺	%	2,0 [1,10; 6,70]	4,45 [0,40; 10,7]	0,280
	10 ⁹ клеток/л	0,04 [0,01; 0,16]	0,03 [0,01; 55,6]	0,317
CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	9,80 [5,30; 14,9]	13,6 [9,30; 27,7]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/л	0,21 [0,06; 0,59]	0,26 [0,14; 0,62]	0,006
CD19 ⁺	%	16,6 [5,30; 22,3]	10,8 [2,53; 18,8]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/л	0,31 [0,08; 0,94]	0,19 [0,08; 0,35]	0,001
Спинномозговая жидкость				
Лимфоциты	%	82,0 [1,0; 100]	100 [100; 100]	0,001
	10 ⁹ клеток/мл	44,7 [5,0; 975,0]	3,0 [1,0; 4,0]	0,001
CD3 ⁺	%	90,1 [52,8; 95,6]	83,2 [82,3; 84,5]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/мл	38,1 [4,67; 684,4]	2,49 [0,84; 3,38]	< 0,001
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	62,5 [20,4; 69,1]	64,8 [63,9; 65,3]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/мл	26,8 [3,32; 352,0]	1,94 [0,64; 2,56]	< 0,001
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	26,3 [22,4; 43,6]	16,0 [15,0; 17,2]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/мл	11,7 [1,25; 316,9]	0,45 [0,15; 0,66]	0,226
CD3 ⁺ CD56 ⁺	%	1,0 [0,50; 1,40]	0,60 [0,50; 0,70]	0,068
	10 ⁹ клеток/мл	0,41 [0,03; 5,85]	0,40 [0,23; 1,35]	0,934
CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	3,10 [2,10; 4,60]	8,95 [8,0; 9,30]	0,018
	10 ⁹ клеток/мл	1,54 [0,13; 27,3]	0,26 [0,09; 0,37]	< 0,001
CD19 ⁺	%	4,50 [1,70; 6,50]	5,0 [4,70; 5,40]	< 0,001
	10 ⁹ клеток/мл	2,02 [0,20; 63,3]	2,11 [1,30; 7,60]	0,183

Примечание. p – вероятность различия между показателями больных и здоровых людей, п/ж обозначена достоверность различий (p < 0,05) по критерию Манна–Уитни.

но шире. Общее число лимфоцитов многократно возрастало по сравнению с контролем. Было выявлено достоверное повышение абсолютного и относительного количества Т-клеток (CD3⁺), в основном за счет увеличения доли цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) – в 1,5 раза, в то время как уровень Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) изменялся значительно меньше. При оценке уровня ЕК (CD16⁺CD56⁺) отмечалось снижение их числа более чем в 2,5 раза, а повышение доли В-клеток проявлялось в гораздо меньшей степени, чем в крови.

На характер выявленных изменений в значительной степени влияла этиология бактериального гнойного менингита. На рис. 1 представлены отклонения от контроля для фенотипического состава лимфоци-

тов в абсолютном и относительном выражении в крови, а на рис. 2 – в спинномозговой жидкости.

Как следует из рисунков, характер отклонения показателей иммунограмм крови и спинномозговой жидкости существенно различается в зависимости от вида биологического материала, но имеет однонаправленный характер при менингококковой и пневмококковой этиологии заболевания с той только разницей, что при пневмококковом менингите большинство отклонений, особенно в крови, выражено в гораздо большей степени. При пневмококковой инфекции есть тенденция к более высокому содержанию в крови общего числа лимфоцитов, хотя статистическая значимость такого отклонения не была подтверждена. На достоверном уровне (p > 0,05) более выраженные количественные отклонения в крови при пневмококковой инфекции проявились при анализе числа ЕКТ (CD3⁺CD56⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺), а в спинномозговой жидкости – по числу ЕКТ и ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺), хотя в последнем случае на уровне тенденции.

Поскольку среди больных пневмококковым менингитом было в 1,4 раза больше больных с тяжелым течением заболевания, чем при менингококковой природе заболевания, изучалось влияние тяжести течения менингита на показатели, демонстрирующие наибольшую разницу в отклонениях от контроля. Эти данные представлены на рис. 3 и 4.

Рис. 3 демонстрирует, что такой показатель, как абсолютное содержание лимфоцитов в крови, не зависел ни от этиологии, ни от тяжести течения менингита. Содержание ЕКТ (CD3⁺CD56⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺) в крови проявляло взаимосвязь с этиологией менингита, но не с тяжестью течения заболевания, и было более высоким при пневмококковой инфекции.

На рис. 4 видно, что абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) в спинномозговой жидкости было повышенным вне зависимости от этиологии и тяжести течения бактериального гнойного менингита, процент ЕКТ был выше при пневмококковой этиологии, а абсолютное число ЕКТ (CD3⁺CD56⁺) в спинномозговой жидкости в отличие от крови повышалось только при тяжелом течении заболевания.

Таким образом, информативность иммунограмм крови и спинномозговой жидкости можно классифицировать с позиций: 1) общих закономерностей иммунного ответа на инфицирование менингококком и пневмококком как в крови (падение числа ЕК с фенотипом CD16⁺CD56⁺, рост числа В-лимфоцитов

с фенотипом CD19⁺), так и в спинномозговой жидкости (рост абсолютного числа лимфоцитов в целом, Т-лимфоцитов, особенно CD3⁺CD8⁺, ЕК при снижении процентного содержания последних); 2) дифференциальных признаков воздействия возбудителей на лимфоциты клетки крови и ЦНС (более выраженный рост абсолютного числа ЕКТ с фенотипом CD3⁺CD56⁺ и В-лимфоцитов в крови при пневмококковой инфекции); 3) иммунологических признаков тяжести течения заболевания (более выраженный рост абсолютного числа ЕКТ в спинномозговой жидкости при тяжелом течении заболевания).

Обсуждения среди полученных результатов заслуживает несколько позиций: соотношение роли Т-клеточного и В-клеточного звена иммунного ответа как общих признаков БГМ, вызванных *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, а также патогенетическое значение ЕКТ крови и ликвора как дифференциального признака возбудителей и показателя тяжести БГМ.

Известно, что капсульные полисахариды менингококков и пневмококков относятся к категории Т-независимых антигенов и основная роль в развитии адаптивного иммунного ответа принадлежит В-лимфоцитам, с участием которых в иммунный процесс вторично вовлекаются Т-клетки [12]. В силу этого Т-клеточный иммунный ответ часто имеет дефицитный характер [12, 21] при недостаточно быстрой элиминации возбудителя.

Полученные нами данные полностью согласуются с такой оценкой, поскольку типовая иммунная реакция на БГМ, этиологически связанными с менингококками и пневмококками, отражает стимуляцию В-клеточного ответа при относительно слабой выраженности реакции со стороны Т-клеток крови. Ситуация полностью меняется при оценке фенотипического состава лимфоцитов спинномозговой жидкости. Здесь на первый план выступает значительное возрастание числа ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺) и ЕК (CD16⁺CD56⁺) – лимфоцитов, реализующих клеточный иммунный ответ, что, по всей вероятности, определяется появлением в спинномозговой жидкости большого числа поврежденных инфекционным агентом клеток, несущих паттерны повреждения, а при менингококковой

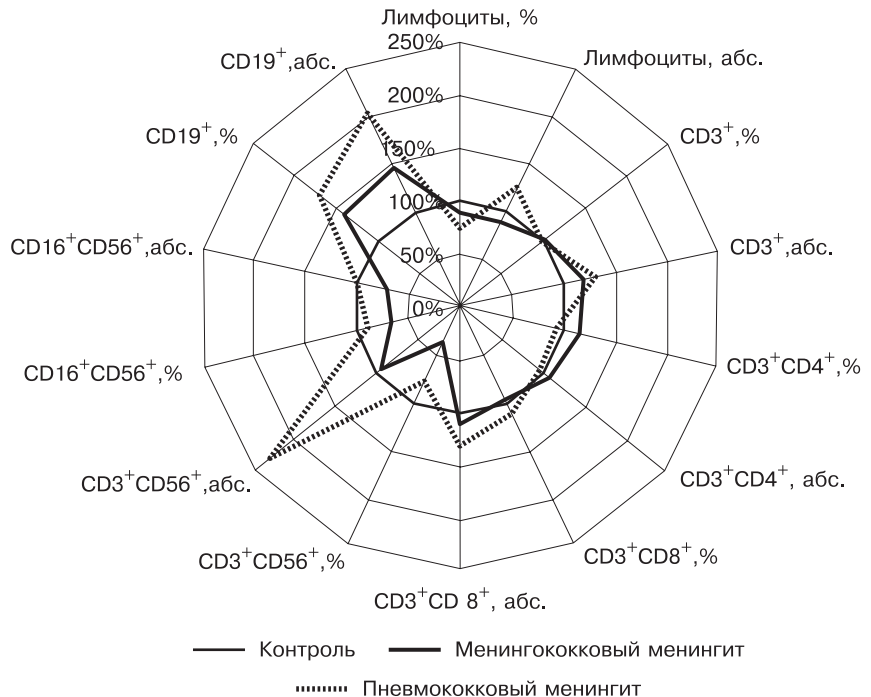


Рис. 1. Отклонения от контроля абсолютного и относительного числа лимфоцитов различных фенотипов в крови больных менингитами менингококковой и пневмококковой природы.

инфекции еще и внутриклеточно инфицированных нейтрофилов. Сведения о возможном участии в патогенезе БГМ ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺) и ЕК (CD16⁺CD56⁺) имеются в литературе [17, 24], но они носят единичный характер.

Нашими исследованиями впервые установлено

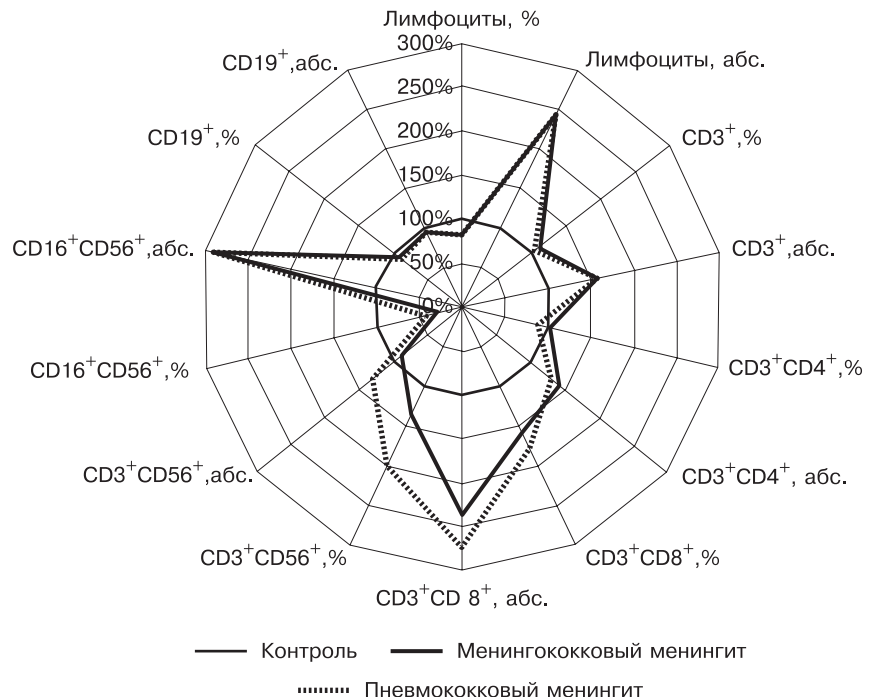


Рис. 2. Отклонения от контроля абсолютного и относительного числа лимфоцитов различных фенотипов в спинномозговой жидкости больных менингитами менингококковой и пневмококковой природы.

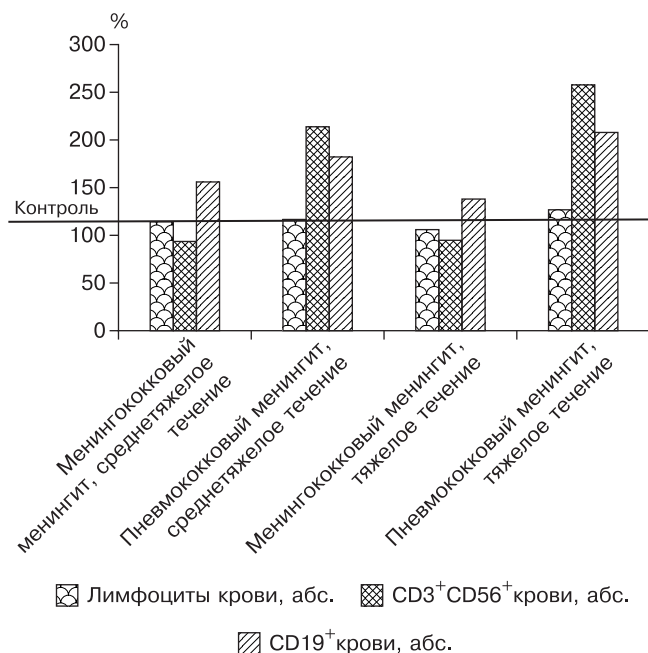


Рис. 3. Отклонения от контроля информативных показателей иммунограмм крови у больных менингитами менингококковой и пневмококковой природы разной степени тяжести.

патогенетическое значение ЕКТ (CD3⁺CD56⁺) при БГМ. Дело в том, что эти клетки несут инвариантный специфический рецептор, реагирующий на липидные паттерны микроорганизмов [6]. В ЦНС патогенетическая роль ЕКТ была определена при аутоиммунных процессах [19, 20], абсцессах головного мозга [14], вирусных инфекциях [27], но сведений об их участии в механизмах иммунного ответа при БГМ мы в доступной литературе не встретили.

Как было показано нами, ЕКТ крови реагируют достоверным ростом их абсолютного количества преимущественно при пневмококковой этиологии заболевания. В связи с этим можно предположить, что липидные компоненты капсул *S. pneumoniae* в большей степени индуцируют активность ЕКТ, чем липиды *N. meningitidis*, среди которых определенная доля приходится на липид А эндотоксина [2]. Что касается интерпретации роста содержания ЕКТ в спинномозговой жидкости при тяжелом течении заболевания, то можно сослаться на данные литературы, которые подчеркивают, что ЕКТ в ЦНС реализуют с участием цитокинов преимущественно иммуносупрессорные функции, направленные на подавление воспалительных реакций [9, 19, 20]. По всей вероятности, избыточность такой реакции может обернуться своей обратной стороной – падением интенсивности иммунного ответа на инфекционный агент.

Таким образом, в результате проведенных исследований удалось получить новые сведения об иммунопатогенезе бактериальных гнойных менингитов менингококковой и пневмококковой этиоло-

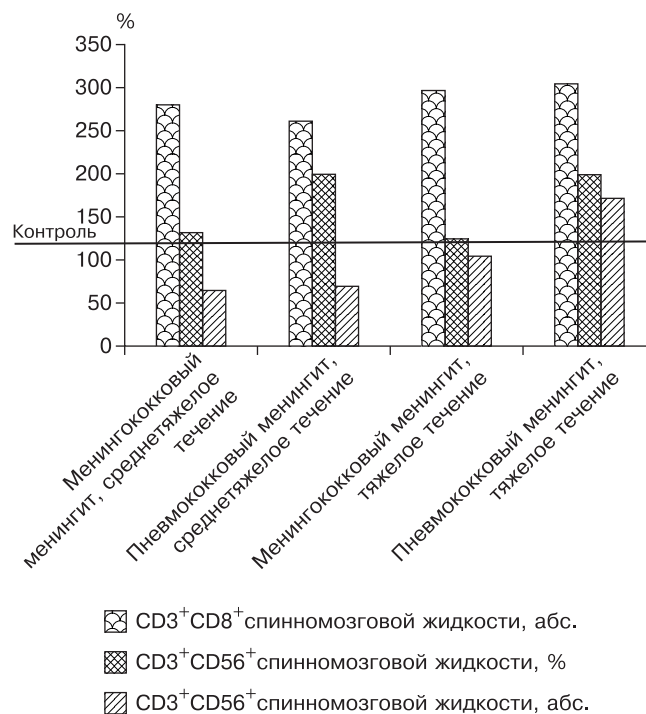


Рис. 4. Отклонения от контроля информативных показателей иммунограмм спинномозговой жидкости у больных менингитами менингококковой и пневмококковой природы разной степени тяжести.

гии при разной тяжести инфекционного процесса, в частности о роли ЕКТ в местном иммунном процессе при данных заболеваниях. Кроме того, полученные данные позволили установить приоритетное иммунодиагностическое значение исследований спинномозговой жидкости в оценке иммунологических особенностей БГМ в целом, наличие ряда дифференциальных иммунологических признаков заболеваний менингококковой и пневмококковой этиологии, а также иммунологических характеристик тяжести течения инфекционного процесса. Исследование открывает новые перспективы для эффективного мониторинга больных бактериальными гнойными менингитами и разработки способов борьбы с ними.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В. и др. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами. *Consilium Medicum* 2010; 12: 54–67.
- 2 Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М. *Микробиология. М.: Медицина; 2003.*
- 3 Королева И.С., Белошицкий И.С., Королева М.А. и др. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2013; 2: 15–20.
- 4 Королева И.С., Белошицкий И.С., Чистякова Г.Г., Быкова Р.Н. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004; 3: 21–5.

5. Пилипенко В.В. Бактериальные гнойные менингиты – исторический экскурс. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1: 266–72.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов – ЕКТ. *Аллергология и иммунология*. 2005. 6 (1): 14–22.
7. Ali F., Lee M.E., Iannelli F. et al. *Streptococcus pneumoniae* associated human macrophage apoptosis after bacterial internalization via complement and Fcγ receptors correlates with intracellular bacterial load. *J. Infect. Dis.* 2003; 188 (8): 1119–31.
8. Arjunaraja S., Paoletti L.C., Snapper C.M. Structurally identical capsular polysaccharide expressed by intact Group B *Streptococcus* versus *Streptococcus pneumoniae* elicits distinct murine polysaccharide-specific IgG responses in vivo. *J. Immunol.* 2012; 188 (11): 5238–46.
9. Brandl C., Ortler S., Herrmann T. et al. B7-H1-deficiency enhances the potential of tolerogenic dendritic cells by activating CD1d-restricted type II NKT cells. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10800.
10. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012; 119 (5): 238–242.
11. Edmon K., Clark A., Korczak V.S. et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10 (5): 317–28.
12. Foster R.A., Carling J., Lees A. et al. Functional T-cell deficiency in adolescents who experience serogroup C meningococcal disease despite receiving the meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(7): 1104–10.
13. Hammerschmidt S., Bethe G., Remane P.H., Chhatwal G.S.: Identification of pneumococcal surface protein A as a lactoferrin-binding protein of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. and Immun.* 1999; 67 (4): 1683–7.
14. Holley M.M., Kielian T. Th1 and Th17 cells regulate innate immune responses and bacterial clearance during central nervous system infection. *J. Immunol.* 2012; 188 (3): 1360–70.
15. Hyams C., Camberlein E., Cohen J.M. et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect. and Immun.* 2010; 78 (2): 704–15.
16. Jafri R.Z., Ali A., Messonnier N.E. et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Populat. Hlth Metrics*. 2013; 11 (1): 17–26.
17. Lertmemongkolchai G., Cai G., Hunter C.A., Bancroft G.J. By-stander activation of CD8⁺ T-cells contributes to the rapid production of IFNγ in response to bacterial pathogens. *J. Immunol.* 2001; 166 (2): 1097–105.
18. Mukerji R., Mirza S., Roche A.M. et al. Pneumococcal surface protein A inhibits complement deposition on the pneumococcal surface by competing with the binding of C-reactive protein to cell-surface phosphocholine. *J. Immunol.* 2012; 189 (11): 5327–35.
19. Oh S.J., Chung D.H. Invariant NKT cells producing IL-4 or IL-10, but not IFN-γ, inhibit the Th1 response in experimental autoimmune encephalomyelitis, whereas none of these cells inhibits the Th17 response. *J. Immunol.* 2011; 186 (12): 6815–21.
20. Parekh V.V., Wu L., Olivares-Villagómez D. et al. Activated invariant NKT cells control central nervous system autoimmunity in a mechanism that involves myeloid-derived suppressor cells. *J. Immunol.* 2013; 190 (5): 1948–60.
21. Pollard A.J., Galassini R., van der Voort E.M.R. et al. Cellular immune responses to *Neisseria meningitidis* in children. *Infect. and Immun.* 1999; 67 (5): 2452–63.
22. Pomar V., Benito N., López-Contreras J. et al. Spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adult patients: characteristics and outcome. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 451–62.
23. Ricci S., Gerlini A., Pammolli A. et al. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 444–60.
24. Robinson K., Neal K.R., Howard C. et al. Characterization of humoral and cellular immune responses elicited by meningococcal carriage. *Infect. and Immun.* 2002; 70 (3): 1301–09.
25. Rock R.B., Gekker G., Hu S. et al. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17 (4): 942–64.
26. Skoczyńska A., Waśko I., Kuch A. et al. A decade of invasive meningococcal disease surveillance in Poland. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e71943.
27. Tsunoda I., Tanaka T., Fujinami R.S. Regulatory role of CD1d in neurotropic virus infection. *J. Virol.* 2008; 82 (20): 10279–89.
28. Tu A.H., Fulgham R.L., McCrory M.A. et al. Pneumococcal surface protein A inhibits complement activation by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. and Immun.* 1999; 67 (9): 4720–4.
29. Van de Beek D., de Gans J., Tunkel A.R., Wijdicks E.F. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (1): 44–53.

Поступила 04.06.14
Received 04.06.14

Сведения об авторах:

Венгеров Юрий Яковлевич – доктор мед. наук, профессор, проф., каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; **Раздобарина Светлана Евгеньевна** – аспирант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; **Нагибина Маргарита Васильевна** – канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; e-mail: infektor03@gmail.com.