

**ВИТАМИН D И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

© М.А. Бухалко¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, Л.А. Алексеева¹, Н.В. Скрипченко^{1,2},
Н.Е. Монахова¹, С.Г. Григорьев^{1,3}

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Бухалко М.А., Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., и др. Витамин D и нейроспецифические белки у детей с воспалительно-демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 17–24. <https://doi.org/10.17816/PED10317-24>

Поступила: 04.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята к печати: 14.06.2019

Актуальность изучения обеспеченности витамином D у детей с воспалительными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) обусловлена высокой распространенностью дефицитных по витамину D состояний в детской популяции, что, по данным современных источников литературы, приводит к дисбалансу иммунной системы и предрасположенности к тяжелому течению заболеваний, хронизации процесса, возникновению аутоиммунной патологии. Концентрацию нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяют в последние годы для анализа степени и характера повреждения нервной ткани при различных заболеваниях ЦНС. В работе исследованы образцы сыворотки крови и ЦСЖ 107 детей (34 – с энцефалитами, 28 – с диссеминированными энцефаломиелиитами, 20 – с рассеянным склерозом, 25 – контрольная группа). Определение уровня витамина D (25(OH)D) проведено методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, концентрации основного белка миелина, нейронспецифической енолазы, белка S100 и глиального фибриллярного кислого протеина – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Снижение концентрации витамина D менее 30 нг/мл выявлено у 95 % детей с воспалительными заболеваниями ЦНС, при этом выраженность дефицита 25(OH)D ассоциировалась с тяжестью течения заболевания. На ранних стадиях заболевания во всех группах установлено достоверное повышение уровня основного белка миелина, тогда как увеличение концентрации других НСБ наблюдалось реже и ассоциировалось с тяжелым, осложненным течением заболевания. Обнаружены корреляционные связи разной силы и направленности между НСБ и 25(OH)D, что свидетельствует об их значении в патогенезе воспалительных заболеваний ЦНС.

Ключевые слова: энцефалит; диссеминированный энцефаломиелит; рассеянный склероз; витамин D; основной белок миелина; нейронспецифическая енолаза; белок S100; глиальный фибриллярный кислый белок.

VITAMIN D AND NEUROSPECIFIC PROTEINS IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY DEMYELINATING DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

© М.А. Bukhalko¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, L.A. Alekseeva¹, N.V. Skripchenko^{1,2},
N.E. Monakhova¹, S.G. Grigoriev^{1,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bukhalko MA, Skripchenko EYu, Alekseeva LA, et al. Vitamin D and neurospecific proteins in children with inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3):17-24. <https://doi.org/10.17816/PED10317-24>

Received: 04.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 14.06.2019

The relevance of studying the provision of vitamin D in children with inflammatory diseases of the central nervous system (CNS) is due to a high prevalence of vitamin D deficiency conditions in children population, which, according to

current literature data, leads to the imbalance of the immune system and a predisposition to a severe disease course, chronization of the process, development of autoimmune pathology. The study of the concentration of neurospecific proteins (NSP) in blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) has been recently used to analyze the degree and nature of nervous tissue damage in case of various CNS diseases. The study included investigation of blood serum and CSF samples obtained from 107 children (34 – with encephalitis, 28 – with disseminated encephalomyelitis (DEM), 20 – with multiple sclerosis (MS), 25 – control group). Determination of vitamin D levels (25(OH)D) was performed by the method of electrochemiluminescence immunoassay, concentrations of myelin basic protein, neuron-specific enolase, S100 protein and glial fibrillary acidic protein – by ELISA method. A decrease in the concentration of vitamin D under 30 ng/ml was found in 95% of children with inflammatory diseases of the central nervous system, while the severity of the deficiency of 25(OH)D was associated with the severity of the disease course. In the early stages of the disease in all groups, a significant increase in the level of the main myelin protein was found, while an increase in the concentration of other NSP was observed less frequently and was associated with a severe and complicated course of the disease. Correlations of different intensity and direction between NSP and 25(OH)D were found, which indicates their importance in the pathogenesis of inflammatory diseases of CNS.

Keywords: encephalitis; disseminated encephalomyelitis; multiple sclerosis; vitamin D; myelin basic protein; neuron-specific enolase; S100 protein; glial fibrillar acid protein.

Острые и хронические воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) у детей занимают лидирующие позиции по частоте летальности и тяжелых инвалидизирующих последствий. Наиболее распространенными воспалительными и воспалительно-демиелинизирующими заболеваниями в детской популяции являются энцефалиты (ЭФ), диссеминированные энцефаломиелиты (ДЭМ) и рассеянный склероз (РС) [7, 8]. Для диагностики и определения характера течения этих заболеваний используют клинические, лабораторные и инструментальные методы [7, 8]. Однако до настоящего времени не предложены эффективные способы прогнозирования характера течения и исходов в начальной стадии заболевания, что определяет актуальность их поиска. К возможным диагностическим и прогностическим критериям могут быть отнесены концентрации 25(OH)D и нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Установлено, что витамин D помимо регуляции фосфорно-кальциевого обмена играет большую роль в функционировании иммунной системы, участвует в пролиферации и дифференцировке клеток всех органов и тканей, включая нервную систему [4, 6, 13, 16]. Фундаментальные и клинические исследования показали, что недостаточность витамина D повышает риск инфекционных и аллергических заболеваний и патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением (атопический дерматит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта) [4–6, 16]. По данным отечественной и зарубежной литературы, подтверждена роль дефицита витамина D в формировании характера течения различных аутоиммунных и инфекционных заболеваний (вирусные хрониче-

ские гепатиты, туберкулез, ревматоидный артрит, рассеянный склероз) [5, 9–12, 14, 17].

В клинической лабораторной диагностике для анализа степени и характера повреждения нервной ткани определяют содержание НСБ в сыворотке крови и ЦСЖ больного. Наиболее изученными являются такие нейроспецифические белки, как нейроспецифическая енолаза (NSE), белок S100, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (ОБМ), концентрация которых изменяется при различных воспалительных заболеваниях ЦНС [1–3, 15, 18–21]. L.Y. Zhang (2014) и Q.L. Peng (2017) выявили значительное повышение уровня белка S100 в ЦСЖ у детей с ЭФ, при этом степень повышения концентрации белка S100 являлась независимым предиктором неблагоприятных исходов заболевания [15, 19]. В исследовании A. Sokhan et al. установлено, что концентрация NSE, белка S100, GFAP и ОБМ в острый период бактериального гнойного менингита у взрослых пациентов коррелировала с тяжестью течения заболевания, при этом наиболее высокие показатели были выявлены у лиц с летальным исходом [18]. В сравнительном исследовании NSE, GFAP и белка S100 в ЦСЖ больных бактериальными гнойными (БГМ) и вирусными менингитами (ВМ) установлено максимальное увеличение концентраций НСБ в остром периоде БГМ, что, по мнению авторов, свидетельствует о более значительном повреждении астроглиальных клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер при внедрении бактериального возбудителя [2]. Однако в доступной нам литературе отсутствуют комплексные исследования витамина D и НСБ при воспалительных заболеваниях ЦНС у детей, что обуславливает цель настоящего исследования.

Цель работы — исследование концентрации метаболита витамина D (25(OH)D) и НСБ (NSE, белок S100, GFAP, ОБМ) в сыворотке крови и ЦСЖ детей с ЭФ, ДЭМ и РС различной степени тяжести и характера течения для определения их патогенетического и прогностического значения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы образцы сыворотки крови и ЦСЖ 82 детей в 1–5-е сутки от начала или обострения заболевания. Среди обследованных детей у 34 диагностирован ЭФ, у 28 — ДЭМ (из них у 10 острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и у 18 — хроническое течение ДЭМ (ХрдЭМ)), у 20 — РС. Группу сравнения составили 25 детей без поражения ЦНС (с острыми респираторными заболеваниями с менингеальными явлениями). Образцы сыворотки крови и ЦСЖ замораживали при -70°C до проведения исследования. Измерение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и ЦСЖ проведено методом электрохемилуминесцентного иммуноанализа с использованием тест-системы Vitamin D total фирмы Roche Diagnostics (ФРГ) на анализаторе Cobas 6000 в лаборатории ООО «НПФ ХЕЛИКС». Анализ обеспеченности витамином D у обследованных детей проведен с учетом критериев Национальной программы недостаточности витамина D у детей и подростков Российской Федерации 2018 г. [6]. Оптимальное содержание витамина D у детей независимо от возраста определяли как концентрацию 25(OH)D в пределах 30–50 нг/мл, недостаточность — 21–29 нг/мл, дефицит — при значении менее 20 нг/мл, выраженный дефицит — при значении менее 10 нг/мл [6]. Концентрация нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ исследована методом иммуноферментного анализа в отделе клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России. Для определения уровня ОБМ в ЦСЖ использовали наборы реагентов фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США), белка S100 и NSE — тест-системы фирмы Fujirebio Diagnostics, Inc. (Швеция), GFAP — тест-системы фирмы BioVendor Laboratory Medicine, Inc. (Чехия). Измерение концентраций проведено на иммуноферментном анализаторе Sunrise (TECAN, Австрия). Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel 2010. Оценивали среднее значение и стандартную ошибку (25(OH)D), медиану и межквартильный размах (ОБМ, NSE, GFAP, белок S100). Для сравнения количественных признаков применяли крите-

рий Стьюдента, тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критериев Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что в сыворотке крови пациентов с различными воспалительными заболеваниями ЦНС содержание 25(OH)D было низким (менее 30 нг/мл) в 95 % ($n = 78$) случаев, при этом у 78 % ($n = 64$) выявлен дефицит витамина D, из них у 34 % ($n = 22$) — выраженный дефицит. В группе сравнения низкий уровень обеспеченности 25(OH)D наблюдался у 72 % ($n = 18$) детей, дефицит при этом составлял 44 % ($n = 11$), из них выраженный — у 27 % ($n = 3$). Оптимальное содержание витамина D было выявлено только у 5 % ($n = 5$) детей с воспалительными заболеваниями ЦНС, тогда как в группе сравнения — у 28 % ($n = 7$). Средние значения 25(OH)D во всех группах детей с воспалительными заболеваниями ЦНС находились на уровне дефицита. Наиболее низкие значения 25(OH)D в сыворотке крови наблюдались при ЭФ и составляли $14,6 \pm 1,2$ нг/мл, тогда как при ДЭМ $16,9 \pm 1,6$ нг/мл и при РС $17,3 \pm 2,1$ нг/мл. Кроме того, в группе ЭФ было выявлено максимальное число детей с дефицитом витамина D (82,4 %), тогда как при ДЭМ — 78,6 %, РС — 70 %. Следует отметить, что у детей с ЭФ оптимальное содержание витамина D не было выявлено ни в одном случае, тогда как при РС оно имело место в 7 % наблюдений, а при ДЭМ — в 10 %.

Сравнительный анализ обеспеченности витамином D детей с воспалительными заболеваниями ЦНС в зависимости от характера течения проводили в трех группах: группа 1 — дети с острым течением (ЭФ и ОДЭМ), группа 2 — дети с обострением ХрдЭМ и РС, группа 3 — дети с ХрдЭМ и РС в период ремиссии. Минимальные значения 25(OH)D были получены в группах 1 ($14,7 \pm 1,0$ нг/мл) и 2 ($15,1 \pm 1,4$ нг/мл; $p = 0,8$), в то время как в группе 3 средние значения 25(OH)D в сыворотке крови составляли $24,3 \pm 3,1$ нг/мл, что достоверно выше, чем в группе детей с острым течением ($p = 0,0005$) и в период обострения ($p = 0,004$).

Анализ содержания витамина D в ЦСЖ показал, что уровень 25(OH)D у всех детей с воспалительными заболеваниями ЦНС находился в пределах высоких значений (29,1–42,2 нг/мл) и не имел достоверных отличий в группах. Не выявлено статистически значимых отличий содержания 25(OH)D в ЦСЖ у детей с острым течением заболевания ($34,3 \pm 0,6$ нг/мл) и детей в период

обострения хронических демиелинизирующих заболеваний ($34,4 \pm 0,5$ нг/мл; $p > 0,05$). Концентрация 25(ОН)D в ЦСЖ в группе детей с ХрДЭМ и РС в период ремиссии была определена у двух пациентов и составляла 35,4 и 34,1 нг/мл. Средние значения 25(ОН)D в ЦСЖ у детей группы сравнения ($33,9 \pm 1,0$ нг/мл) статистически не отличались от показателей детей с воспалительными заболеваниями ЦНС.

У детей с острым течением воспалительных заболеваний ЦНС проанализированы показатели 25(ОН)D в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения заболевания. Дети с ЭФ и ОДЭМ были разделены на две группы: А — крайне тяжелое течение ($n = 12$), Б — тяжелое течение ($n = 31$). Самые низкие показатели 25(ОН)D наблюдались у детей в группе А ($11,0 \pm 1,4$ нг/мл), при этом в 100 % случаев отмечен дефицит витамина D, из них у 41,6 % зарегистрирован выраженный дефицит. У детей группы Б также были выявлены низкие показатели 25(ОН)D в сыворотке крови — $15,9 \pm 1,3$ нг/мл, однако значения были достоверно выше, чем у детей группы А ($p = 0,047$), при этом дефицит витамина D наблюдался в 75,5 % случаев, выраженный дефицит зарегистрирован у 19,4 % детей группы Б, а у 22,6 % отмечена недостаточность витамина D. Результаты обеих групп были достоверно ниже показателей группы сравнения ($24,0 \pm 2,1$ нг/мл; $p < 0,01$).

При изучении концентрации НСБ у детей с воспалительными заболеваниями ЦНС во всех группах выявлен значительный разброс значений NSE,

GFAP и белка S100 как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ, что, вероятно, не позволило установить достоверных различий как с группой сравнения, так и между группами (табл. 1, 2).

Однако стоит отметить, что у детей с ЭФ имела тенденция к более высоким значениям NSE и GFAP в сыворотке крови и ЦСЖ, а также белка S100 в сыворотке крови, тогда как концентрации ОБМ и белка S100 в ЦСЖ были выше при демиелинизирующих заболеваниях (см. табл. 1, 2). Выявлена зависимость уровня ОБМ от тяжести нейроинфекционного процесса при ЭФ. Так, у детей с крайне тяжелым течением заболевания концентрация ОБМ составила 30 (6,7–30) нг/мл, тогда как при тяжелом течении — 3,5 (2,8–6,5) нг/мл ($p = 0,03$).

Оценку корреляционных взаимосвязей между НСБ и витамином D проводили в двух группах детей: группа 1 — дети с острым течением (ЭФ и ОДЭМ) и группа 2 — дети с хроническим течением воспалительных заболеваний ЦНС в период обострения (ХрДЭМ и РС). Оценка взаимосвязи между НСБ в группе 1 показала наличие умеренных прямых связей между уровнями ОБМ и белка S100 ($r = 0,60$; $p = 0,01$), ОБМ и GFAP ($r = 0,54$; $p = 0,03$), а также между NSE и GFAP ($r = 0,65$; $p = 0,02$) в ЦСЖ. Корреляционный анализ между метаболитом витамином D и НСБ в данной группе выявил наличие прямой связи средней силы между уровнем 25(ОН)D в ЦСЖ и GFAP в ЦСЖ ($r = 0,66$; $p = 0,03$).

Оценка результатов корреляционного анализа между уровнями витамина D и специфических для

Таблица 1 / Table 1

Концентрация нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелимитами и рассеянным склерозом в острый период ($Me (Q_{25}-Q_{75})$)
Concentration of neurospecific proteins in blood serum of patients with encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in the acute period ($Me (Q_{25}-Q_{75})$)

НСБ / NSP	<i>n</i>	Энцефалиты / Encephalitis	<i>n</i>	ДЭМ / DEM	<i>n</i>	РС / MS	<i>n</i>	Группа сравнения / Comparison group
NSE, мкг/л / mcg/l	20	5,2 (3,5–7,3)	14	5,1 (4,0–5,8)	13	4,6 (3,7–5,5)	4	5,78 (4,01–7,57)
GFAP, нг/мл / ng/ml	16	0,14 (0,04–0,27)	9	0,08 (0,07–0,12)	11	0,11 (0,04–0,18)	7	0,07 (0,04–0,18)
S100, нг/л / ng/l	18	57 (41–80)	8	43,5 (31,5–62,5)	11	41 (25–68)	7	39 (29–79)

Примечание. Достоверные отличия в группах не выявлены ($p > 0,05$). ДЭМ — диссеминированный энцефаломиелит, НСБ — нейроспецифические белки, РС — рассеянный склероз. Note. Significant differences in the groups were not revealed ($p > 0,05$). DEM – disseminated encephalomyelitis, MS – multiple sclerosis, NSP – neurospecific proteins.

Таблица 2 / Table 2

Концентрация нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости больных с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелимитами и рассеянным склерозом в острый период ($Me (Q_{25} - Q_{75})$)
 Concentration of neurospecific proteins in the cerebrospinal fluid of patients with encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in the acute period ($Me (Q_{25} - Q_{75})$)

НСБ / NSP	<i>n</i>	Энцефалиты / Encephalitis	<i>n</i>	ДЭМ / DEM	<i>n</i>	РС / MS	<i>n</i>	Группа сравнения / Comparison group
ОБМ, нг/мл / ng/ml	20	3,6 (2,8–9,1)*	13	5,6 (3,8–10,0)*	9	5 (4,8–8,0)*	15	2,5 (1,6–3,2)
NSE, мкг/л / mcg/l	12	4,8 (3,5–7,7)	8	3,8 (2,9–5,7)	8	3,2 (2,6–4,4)	5	4,27 (2,03–6,21)
GFAP, нг/мл / ng/ml	15	0,43 (0,33–0,71)	7	0,3 (0,3–0,4)	9	0,37 (0,28–0,57)	8	0,44 (0,29–0,51)
S100, нг/л / ng/l	16	522 (269–480)	8	540 (388–675)	9	552 (432–713)	8	553 (400–802)

Примечание. * достоверные отличия от группы сравнения ($p > 0,05$). ДЭМ — диссеминированный энцефаломиелит, НСБ — нейроспецифические белки, РС — рассеянный склероз. *Note.* * significant differences from the comparison group ($p > 0.05$). DEM – disseminated encephalomyelitis, MS – multiple sclerosis, NSP – neurospecific proteins.

нейронов и глии белков в группе 2 показала наличие умеренной отрицательной связи между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови и ОБМ в ЦСЖ ($r = -0,64$; $p = 0,004$) и прямой сильной связи между уровнем 25(OH)D в ЦСЖ и концентрацией GFAP в ЦСЖ ($r = 0,80$; $p = 0,003$). Взаимосвязей между уровнями НСБ в ЦСЖ в данной группе выявлено не было, также не было обнаружено связей между уровнями НСБ в сыворотке крови в обеих группах.

Полученные в ходе исследования результаты показали высокую распространенность дефицита витамина D у детей как с острыми, так и хроническими воспалительно-демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, при этом наиболее неблагоприятная картина наблюдалась у детей с ЭФ. Учитывая выявленную нами взаимосвязь между тяжестью течения ЭФ у детей и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, можно предположить, что недостаточная обеспеченность витамином D, наряду с другими неблагоприятными факторами, является причиной крайне тяжелого течения заболевания. Отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и ОБМ в ЦСЖ, полученная в группе детей с хроническими демиелинизирующими заболеваниями, согласуется с данными литературы о роли низкой обеспеченности витами-

ном D в повышении активности воспаления в организме, увеличении объема повреждения тканей. Оценка концентрации 25(OH)D в ЦСЖ в нашем исследовании позволила установить стабильно высокие показатели у детей всех групп, включая контрольную, кроме того, как при острых, так и при хронических воспалительных заболеваниях ЦНС была выявлена прямая корреляционная связь между концентрациями 25(OH)D и GFAP в ЦСЖ, что не исключает значения витамина D в патогенезе и требует дальнейшего изучения. Возможно, как в условиях патологического процесса в ЦНС, так и в норме высокий уровень 25(OH)D в ЦСЖ выступает одним из факторов интраклеточной защиты. Учитывая взаимосвязь между степенью дефицита 25(OH)D в сыворотке крови и тяжестью воспалительно-демиелинизирующих заболеваний в период активного патологического процесса, научно обоснованным является целесообразность коррекции дефицита витамина D.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена взаимосвязь между тяжестью течения воспалительно-демиелинизирующих заболеваний у детей и концентрацией метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови. Мож-

но предположить, что недостаточная обеспеченность витамином D, наряду с другими неблагоприятными факторами, служит причиной крайне тяжелого течения заболевания.

2. Установлена взаимосвязь между степенью дефицита метаболита витамина D25(OH)D в сыворотке крови и тяжестью воспалительно-демиелинизирующих заболеваний в период активного патологического процесса, которая является дополнительным научным обоснованием целесообразности коррекции дефицита витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., и др. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 6. – С. 48–52. [Alekseeva LA, Skripchenko NV, Bessonova TV, et al. Pathogenetic mechanisms of demyelinating diseases of the central nervous system in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):48-52. (In Russ.)]
2. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., и др. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 204–210. [Alekseeva LA, Skripchenko NV, Bessonova TV, et al. The markers of damage of neurons and glia in cerebrospinal liquor under meningitis in children. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017;62(4):204-210. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210>.
3. Астахин А.В., Евлашева О.О., Левитан Б.Н. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 9–17. [Astakhin AV, Evlasheva OO, Levitan BN. Clinical and diagnostic value of myelin basic protein and neuron specific enolase in medical practice. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;11(4):9-17. (In Russ.)]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы / Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – smena paradigmy. Ed by E.I. Gusev, I.N. Zakharova. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 568 p. (In Russ.)]
5. Мысливец М.Г., Парамонова Н.С. Ассоциации уровня витамина D с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3. – С. 40–44. [Myslivets MG, Paramonova NS. The association between vitamin D and the markers of disease activity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2017;(3):40-44. (In Russ.)]
6. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа / Союз педиатров России и др. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с. [Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii. Natsional'naya programma. Soyuz pediatrov Rossii i dr. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)]
7. Скрипченко Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2018. – 43 с. [Skripchenko EYu. Kliniko-patogeneticheskie determinanty differentsial'noj diagnostiki entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomielitov i rasseyannogo skleroza u detej: [dissertation] Saint Petersburg; 2018. 43 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008700578>. Ссылка активна на 14.03.2019.
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., и др. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей: этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: НИИДИ ФМБА России, 2016. – 350 с. [Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EYu, et al. Demieliniziruyushchie zabolovaniya nervnoj sistemy u detej: etiologiya, klinika, patogenez, diagnostika, lechenie. Ed by Yu.V. Lobzin. Saint Petersburg: NIIDI FMBA Rossii; 2016. 350 p. (In Russ.)]
9. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(3):297-306. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0037>.
10. Dadabhai AS, Saberi B, Lobner K, et al. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *World J Hepatol*. 2017;9(5):278-287. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i5.278>.
11. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, et al. Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(4):382-390. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002316>.
12. Esteve Palau E, Sánchez Martínez F, Knobel Freud H, et al. [Tuberculosis: Plasma levels of vitamin D and its relation with infection and disease. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(3):111-114. (In Spanish)]. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.09.036>.
13. Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, et al. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: a review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):109-122. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.005>.

14. Nghiem XH, Nguyen K, Binh MT, et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus – related liver diseases. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):507. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1836-0>.
15. Peng QL, Tao SH, Yu N, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci.* 2017;127(1):1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>.
16. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976-989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>.
17. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79(3):261-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825fdec7>.
18. Sokhan A, Zots Y, Gavrylov A, et al. Levels of neuro-specific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis. *Georgian Med News.* 2017;(270):65-69.
19. Zhang LY, Li Y, Jin MF. [Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(4):380-383. (In Chinese)].
20. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1907-1916. <https://doi.org/10.2147/COPD.S89763>.
21. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2597-2607. <https://doi.org/10.2147/COPD.S101382>.

◆ Информация об авторах

Марина Александровна Бухалко – аспирант, отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: marinabuhalko@mail.ru.

Елена Юрьевна Скрипченко – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург; канд. мед. наук, доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: wwave@yandex.ru.

Лидия Аркадьевна Алексева – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: kldidi@mail.ru.

Наталья Викторовна Скрипченко – д-р мед. наук, заместитель директора, отдел клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: snv@niidi.ru.

Нина Евгеньевна Монахова – научный сотрудник, отдел клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: kldidi@mail.ru.

◆ Information about the authors

Marina A. Buhalko – Postgraduate Student, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinabuhalko@mail.ru.

Elena Yu. Skripchenko – MD, PhD, Dr Med Sci, Senior Researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; PhD, Associate Professor of the Department of Neuropsychiatry FP and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia E-mail: wwave@yandex.ru.

Lidiya A. Alekseeva – PhD, Leading Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kldidi@mail.ru.

Nataliya V. Skripchenko – MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases in Children FP and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia E-mail: snv@niidi.ru.

Nina E. Monakhova – Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kldidi@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Степан Григорьевич Григорьев – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, научно-организационный отдел, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: wwave@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Stepan G. Grigoriev – MD, PhD, Dr Med Sci, Senior Researcher, Scientific and Organizational Department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher of the Research Department of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: wwave@yandex.ru.