

Клиническое и прогностическое значение фибронектина плазмы крови и циркулирующих иммунных комплексов при вирусных менингитах у детей

О. Г. КИМИРИЛОВА, Г. А. ХАРЧЕНКО

Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Цель: установить клиническое и прогностическое значение фибронектина (ФН) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови при вирусных менингитах у детей в зависимости от периода, степени тяжести, течения и исхода болезни. **Материал и методы:** У 167 детей с вирусными менингитами различной этиологии определяли концентрацию фибронектина плазмы крови и общее количество ЦИК методом иммуноферментного анализа. Этиология менингита подтверждалась положительными результатами ПЦР-реакции и ИФА. Биологическим материалом для исследования являлись: спинномозговая жидкость и/или кровь. **Результаты:** В остром периоде вирусного менингита средней тяжести концентрация фибронектина снижалась и находилась в интервале от $57,9 \pm 3,6$ до $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл, в зависимости от этиологического фактора болезни, при показателе группы контроля — $101,0 \pm 2,14$ мкг/мл, а показатели ЦИК увеличивались до $6,3 \pm 0,4$ — $7,8 \pm 0,6$ ЕД/мл и превышали показатель группы контроля — $2,75 \pm 0,24$ ЕД/мл в 2,3–2,8 раза. В периоде реконвалесценции показатели фибронектина увеличивались и не имели статистически значимых различий с показателем группы контроля, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых показатель фибронектина был ниже показателя группы контроля в 1,3 раза, а показатель ЦИК превышал его в 1,4 — 2,2 раза. Концентрация фибронектина в остром периоде тяжелых форм вирусного менингита снижалась в 1,2–2 раза, а показатели ЦИК увеличивались в 4–6 раз, по сравнению с показателем группы контроля. В периоде реконвалесценции показатели фибронектина увеличивались до $89,4 \pm 4,5$ мкг/мл, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых концентрация фибронектина была $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл, что ниже показателя группы контроля в 2,2 раза. При затяжном течении вирусного менингита концентрация фибронектина в периоде реконвалесценции составляла $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл, а показатель ЦИК — $2,7 \pm 0,5$ ЕД/мл ($r = 0,879$ $P < 0,001$). У больных с летальным исходом показатель фибронектина снижался до $9,75 \pm 0,24$ мкг/мл, а ЦИК повышался до $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $P < 0,001$).

Выводы. Установленные параметры фибронектина и ЦИК при вирусных менингитах у детей могут являться дополнительными прогностическими критериями возможного характера течения и исхода менингита.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, фибронектин, циркулирующие иммунные комплексы

Clinical and prognostic significance of plasma fibronectin and circulating immune complexes in viral meningitis in children

O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

The purpose of the study: to establish the clinical and prognostic value of fibronectin and circulating immune complexes of blood in children with viral meningitis, depending on the period, severity, course and outcome of the disease. **Material and methods.** The concentration of plasma fibronectin and the total amount of circulating immune complexes were determined by enzyme immunoassay in 167 children of patients with viral meningitis of various etiologies. The etiology of meningitis was confirmed by positive results of the PCR reaction and by enzyme immunoassay. The biological material for the study was: cerebrospinal fluid and/or blood. **Results:** In the acute period of moderate-severity viral meningitis, the concentration of fibronectin decreased and found.

Keywords: children, viral meningitis, fibronectin, circulating immune complexes

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое и прогностическое значение фибронектина плазмы крови и циркулирующих иммунных комплексов при вирусных менингитах у детей. Детские инфекции. 2023; 22(2):18-22. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-18-22

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical and prognostic significance of plasma fibronectin and circulating immune complexes in viral meningitis in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):18-22. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-18-22

Информация об авторах:

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Kimirilova O.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Харченко Геннадий Андреевич (Kharchenko G.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Xarchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

В структуре менингитов различной этиологии вирусные менингиты (ВМ) занимают первое место [1]. Согласно данным литературы, по частоте преобладают энтеровирусные поражения ЦНС [2]. К редким формам можно отнести менингиты, вызванные вирусами респираторной группы и герпес-вирусные менингоэнцефалиты [3]. Чаще болеют дети — до 80% [4].

Диагноз ВМ устанавливается на основании ряда синдромов: менингеального, интоксикационного,

воспалительных изменений цереброспинальной жидкости. Синдром воспалительных изменений цереброспинальной жидкости имеет решающее значение в диагностике [5, 6] и характеризуется: повышенным ликворным давлением, увеличением количества клеток (двух или трехзначный цитоз лимфоцитарного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера). Наиболее частыми исходами ВМ являются: церебрастения, неврозоподобные состояния, гипертензионно-гидроцефальный синдром [7].

Цель исследования: установить клиническое и прогностическое значение фибронектина (ФН) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови при ВМ у детей, в зависимости от периода, степени тяжести, течения и исхода болезни.

Материалы и методы исследования

У 167 детей с ВМ различной этиологии (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, аденовирусной, герпесвирусной), подтвержденных положительными результатами ПЦР-реакции и/или ИФА цереброспинальной жидкости, определяли концентрацию ФН плазмы крови методом ИФА, по инструкции производителя, с использованием набора реагентов для определения фибронектина ЗАО «БиоХимМак» г. Москва.

Одновременно, у этих больных, проводилось исследование ЦИК в сыворотке крови методом твердофазного С 1q ИФА, с регистрацией оптической плотности на спектрофотометре СФ-2000 (ЛОМО, Россия), при длине волны 340 нм.

Исследование ФН и ЦИК было проведено у 96 больных ВМ средне-тяжелыми формами и у 71 больного тяжелыми. Группа контроля состояла из 50 детей в возрасте до 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних трех недель. Дети, вошедшие в группу контроля, не имели статистически значимых различий по возрасту и полу с больными ВМ.

Распределение пациентов по степени тяжести проводили с учетом оценки наличия и выраженности симптомов интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, судорог, нарушений сознания, изменений цереброспинальной жидкости.

Критериями острого течения ВМ являлись: отсутствие клинических симптомов менингита и полная санация цереброспинальной жидкости в течение до 28 дней, от начала болезни.

Затяжное течение менингита диагностировали при волнообразном течении менингита с повторным нарастанием симптомов интоксикации, при сохранении общемозговых и менингеальных симптомов в течение до 2 недель, длительной санации цереброспинальной жидкости (от 4 до 6 недель и более) и наличии психоневрологического дефицита в исходе болезни.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ: Statistica 7.0 (StatSoft, США) for Windows. MS Excel (Microsoft, США). Количественные данные имели нормальное распределение, а также имелось равенство генеральных дисперсий. Проверка исследуемых совокупностей на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Показатели представлены с указанием среднего арифметического значения, стандартной ошибки средней. Статистическая значимость раз-

личий определялась по t — критерию Стьюдента, который сравнивался с критическими значениями, точного метода Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети в возрасте до 7 лет (65%).

Наши данные показали, что наиболее тяжело у детей (16%) протекал вирусный менингоэнцефалит, для которого были характерны острое начало, продолжительная лихорадка ($22,6 \pm 5,7$ суток), фебрильная температура тела (93%), очаговая симптоматика (нистагм, снижение рефлексов и др.) (70%). Менее чем у половины детей отмечались головная боль (44%), в основном умеренная (33%), рвота (33%) до 3-х раз в сутки (26%), менингеальные симптомы (37%) и судороги (40%). Нарушение сознания (сопор, отсутствие сознания, кома) отмечалось у трети пациентов (26%) продолжительностью $6,0 \pm 0,4$ суток. У детей с менингоэнцефалитом наблюдалось наибольшее число парезов черепно-мозговых нервов (22%) и параличей верхних и/или нижних конечностей (18%), а также самая высокая по группе летальность (11%).

Для детей с тяжелым течением менингита (36%) было характерно острое начало, лихорадка (100%), в большинстве случаев фебрильная (90%), продолжительностью $6,3 \pm 0,2$ суток, наличие второй волны лихорадки (47%), резкая головная боль (93%) в течение $6,5 \pm 0,1$ суток, рвота (100%) от 4 до 10 и более раз в сутки (89%), наличие менингеальных симптомов (99%) продолжительностью $8,4 \pm 0,3$ суток. У трети детей (33%) наблюдались судороги в течение $2,1 \pm 0,1$ суток. Летальность составила 0,8%.

У большинства детей менингит протекал в средне-тяжелой форме (48%), для которой были характерны лихорадка (100%) продолжительностью $4,2 \pm 0,1$ суток, в основном субфебрильная (84%), головная боль (100%) умеренного характера (88%), рвота (72%) до 3-х раз в сутки (70%). Менингеальные симптомы отмечались в 72% случаев в течение $5,5 \pm 0,4$ суток.

Воспалительные изменения цереброспинальной жидкости характеризовались цитозом от $195,6 \pm 60,9$ до $470,75 \pm 90,6$ клеток в 1 мкл. нейтрофильно-лимфоцитарного характера (3—4 день от начала заболевания) с последующим переходом в лимфоцитарный.

В остром периоде средне-тяжелых форм ВМ концентрация ФН снижалась и находилась в интервале от $57,9 \pm 3,6$ до $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл, в зависимости от этиологического фактора болезни, при показателе группы контроля — $101,0 \pm 2,14$ мкг/мл, а показатели ЦИК увеличивались до $6,3 \pm 0,4$ — $7,8 \pm 0,6$ ЕД/мл и превышали показатель группы контроля — $2,75 \pm 0,24$ ЕД/мл в 2,3—2,8 раза. В периоде реконва-

Таблица 1. Коэффициенты корреляции концентрации ФН плазмы крови и ЦИК в зависимости от этиологии, степени тяжести, периода болезни, при вирусных менингитах у детей ($M \pm m$)

Table 1. Correlation coefficients of plasma FN concentration and CEC, depending on the etiology, severity, period of the disease, in viral meningitis in children ($M \pm m$)

Нозологическая форма	Острый период		Период реконвалесценции	
	Средне-тяжелые формы	Тяжелые формы	Средне-тяжелые формы	Тяжелые формы
Энтеровирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$n = 20$ $57,9 \pm 3,6$ $6,9 \pm 0,5$ $r = 0,814$ $p = 0,001$	$n = 20$ $50,1 \pm 2,6$ $16,5 \pm 1,4$ $r = 0,896$ $p = 0,001$	$n = 19$ $84,2 \pm 3,8$ $5,3 \pm 0,4$ $r = 0,849$ $p = 0,001$	$n = 18$ $89,4 \pm 3,5$ $8,2 \pm 0,6$ $r = 0,740$ $p = 0,001$
Арбовирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$n = 20$ $68,4 \pm 2,8$ $7,8 \pm 0,6$ $r = 0,802$ $p = 0,001$	$n = 19$ $57,9 \pm 1,9$ $16,9 \pm 1,7$ $r = 0,866$ $p = 0,001$	$n = 18$ $113,1 \pm 3,1$ $4,5 \pm 0,6$ $r = 0,807$ $p = 0,001$	$n = 19$ $97,3 \pm 2,9$ $7,8 \pm 1,2$ $r = 0,552$ $p = 0,050$
Паротитный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$n = 20$ $78,9 \pm 3,1$ $7,2 \pm 0,45$ $r = 0,729$ $p = 0,001$	$n = 16$ $68,4 \pm 2,8$ $10,8 \pm 0,9$ $r = 0,815$ $p = 0,001$	$n = 20$ $107,8 \pm 3,2$ $5,6 \pm 0,5$ $r = 0,817$ $p = 0,001$	$n = 16$ $89,4 \pm 3,0$ $8,4 \pm 0,7$ $r = 0,709$ $p = 0,001$
Аденовирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$n = 20$ $89,4 \pm 2,5$ $6,5 \pm 0,3$ $r = 0,709$ $p = 0,001$	$n = 5$ $89,4 \pm 4,1$ $10,7 \pm 0,6$ $r = 0,719$ $p = 0,010$	$n = 18$ $97,3 \pm 2,2$ $6,2 \pm 0,6$ $r = 0,710$ $p = 0,001$	$n = 5$ $89,4 \pm 2,7$ $8,7 \pm 0,6$ $r = 0,755$ $p = 0,010$
Герпесвирусный менингоэнцефалит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$n = 16$ $60,2 \pm 3,4$ $6,3 \pm 0,4$ $r = 0,807$ $p = 0,001$	$n = 11$ $52,6 \pm 2,1$ $16,5 \pm 1,3$ $r = 0,934$ $p = 0,001$	$n = 15$ $74,5 \pm 3,4$ $5,2 \pm 0,7$ $r = 0,697$ $p = 0,010$	$n = 11$ $44,7 \pm 1,5$ $8,6 \pm 0,9$ $r = 0,988$ $p = 0,00$
Показатель группы контроля: ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл	$101,0 \pm 2,14$ $2,75 \pm 0,24$			

n — число наблюдений; r — коэффициент корреляции; p — статистически значимые различия при ($p \leq 0,05$)

лесценции показатели ФН увеличивались и не имели статистически значимых различий с показателем группы контроля, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых показатель ФН был ниже показателя группы контроля в 1,3 раза, а показатель ЦИК превышал показатель группы контроля в 1,4 — 2,2 раза (табл. 1).

Концентрация ФН в остром периоде тяжелых форм ВМ снижалась в 1,2—2 раза, а показатели ЦИК увеличивались в 4—6 раз, по сравнению с показателем группы контроля.

В периоде реконвалесценции показатели ФН увеличивались до $89,4 \pm 4,5$ мкг/мл, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов при которых концентрация ФН была $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл, что ниже показателя группы контроля в 2,2 раза, а показатель

ЦИК превышал показатель группы контроля в 2,7 раз (табл. 1).

При затяжном течении ВМ концентрация ФН в периоде реконвалесценции составляла $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл, а показатель ЦИК $2,7 \pm 0,5$ ЕД/мл ($r = 0,879$ $P < 0,001$). У больных с летальным исходом показатель ФН снижался до $9,75 \pm 0,24$ мкг/мл, а ЦИК повышался до $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $P < 0,001$).

Установленные параметры ФН и ЦИК при ВМ у детей могут являться дополнительными прогностическими критериями возможного характера течения и исхода менингита.

В остром периоде тяжелых форм энтеровирусных, арбовирусных менингитов и герпесвирусных менингоэнцефалитов величина показателя ЦИК повышалась до $16,5 \pm 1,4$ ЕД/мл и превышала показатель группы

контроля в 6 раз ($p < 0,001$), а концентрация ФН в плазме крови снижалась $50,1 \pm 2,6$ и $57,9 \pm 1,9$ мкг/мл, что в 1,7–2 раза ниже показателя группы контроля ($P < 0,001$). Корреляционная связь между показателями ФН и ЦИК сильная ($r = 0,896$; $r = 0,866$; $r = 0,934$; $p = 0,001$; табл. 1). При паротитном и аденовирусном менингитах повышение показателя ЦИК и ФН менее значительное — $10,7$ — $10,8$ ЕД/мл и $68,4 \pm 2,8$ мкг/мл — $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл соответственно. Корреляционная связь сильная ($r = 729$ и $r = 709$; $p = 0,001$). В периоде реконвалесценции тяжелых форм энтеровирусных и арбовирусных менингитов концентрация ФН увеличивалась в 1,7–1,8 раз, а показатели ЦИК снижались в 2 раза, по сравнению с острым периодом болезни. При аденовирусном менингите концентрация ФН оставалась на уровне острого периода, при снижении ЦИК в 1,2 раза. При герпесвирусных менингоэнцефалитах установлено снижение показателя ФН до $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл и показателя ЦИК до $8,6 \pm 0,9$ ЕД/мл, т.е. в 2 раза, по сравнению с острым периодом болезни ($r = 0,988$; $p = 0,001$; табл. 1).

У 13 (22%) больных с тяжелыми формами менингита в остром периоде заболевания отмечалось снижение показателя ФН плазмы крови до $29,7 \pm 2,9$ мкг/мл (латентный дефицит), а ЦИК до $1,3 \pm 0,25$ ЕД/мл ($r = 0,815$; $p = 0,001$). Наличие латентного дефицита ФН в остром периоде менингита являлось фактором, влияющим на исход болезни ($r = 0,503$; $p = 0,010$). У 11 (18%) больных латентный дефицит ФН имел корреляционную связь с затяжным течением заболевания ($r = 0,78$; $p = 0,0005$), а у 2 пациентов с неблагоприятным исходом ($r = 0,64$; $p = 0,035$).

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено снижение концентрации ФН различной степени выраженности, в зависимости от этиологического фактора, периода, степени тяжести и характера течения ВМ. Сохранение показателей ФН до 45 мкг/мл при показателе ЦИК 2,7 ЕД/мл было характерно для затяжного течения менингита, а снижение концентрации ФН до 9,5 мкг/мл при увеличении показателя ЦИК до 30 ЕД/мл для пациентов с летальным исходом. Наличие латентного дефицита ФН у больных с тяжелыми формами менингита в остром периоде заболевания, со снижением показателя ФН плазмы крови в динамике до 29 мкг/мл, а ЦИК до 1,3 ЕД/мл имели корреляционную связь с затяжным течением и неблагоприятным исходом болезни.

Известно, что основной функцией ФН плазмы крови является опсоническая, которая обусловлена способностью ФН вызывать гибель различных микроорганизмов (бактерий, вирусов и др.) [8]. Фибронектин участвует в воспалительных и регенеративных процессах, стимулирует фагоцитоз, участвует в процессах репарации тканей, регуляции межклеточных взаи-

модействий и др. [9, 10]. Широкий спектр биологического действия ФН обуславливает его участие в патогенезе различных заболеваний. Концентрация ФН в плазме крови снижается при различных состояниях и свидетельствует о выраженности воспалительного процесса, оказывающего влияние на характер течения и исход болезни [11, 12].

Образование циркулирующих иммунных комплексов являются ответной реакцией иммунной системы на чужеродный антиген. Повышение ЦИК происходит при нарушении их элиминации, увеличении количества поступающих в макроорганизм чужеродных антигенов и является показателем наличия иммунно-комплексной патологии и повреждения тканей [13]. Фиксируясь на стенках сосудов или фильтрующих мембранах ЦИК усиливают местные патологические процессы. Сохранение высоких показателей ЦИК в периоде реконвалесценции является следствием активной выработки антител и низкой активности макрофагов, принимающих участие в элиминации возбудителя [14].

Снижение концентрации ФН плазмы крови, по результатам нашего исследования, может обуславливаться рядом факторов: функциональной недостаточности клеток, вырабатывающих ФН, потреблением ФН за счет связывания с микроорганизмами, избыточным его потреблением при связывании и выведении из кровотока ЦИК. Следствием недостаточной концентрации ФН в крови являются нарушения фагоцитоза, вследствие чего продолжительность заболевания может увеличиваться, формируется угроза развития бактериальных осложнений, вторичного иммунодефицита и др.

Выводы

- Установленные параметры ФН и ЦИК при ВМ у детей могут являться критериями выраженности воспаления и иммунных нарушений.
- Сохранение низких показателей ФН до $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл при нормальных показателях ЦИК в периоде ранней реконвалесценции может являться дополнительным критерием затяжного течения болезни.
- Снижение показателя ФН до $29,7 \pm 2,9$ мкг/мл свидетельствует о латентном дефиците ФН, влияющим на более тяжелое течение менингита.
- Ранними предикторами летального исхода могут являться максимально низкие показатели ФН $9,5 \pm 0,85$ мкг/мл при высоких показателях ЦИК — $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $p = 0,001$).

Литература / References:

1. Кокорева С.П., Казарцева Н.В., Котлова В.Б. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусных менингитов у детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):43–48. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48> [Kokoreva S.P., Kazartseva N.V., Kotlova V.B. Evolution of clinical and laboratory features of enterovirus meningitis in children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):43–48. (In Russ.)].

2. Дждасова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей. Вестник Башкирского гос. мед университета. 2019; 1: 411–415.
[Dzholdasova A.A. Clinical and epidemiological characteristics of serous meningitis in children. *Vestnik bashkirskogo gos. med. universiteta=Bulletin of the Bashkir State. med university*. 2019; 1: 411–415. (In Russ.)].
3. Зыкова О.А., Рыбалкин С.Б. Этиологическая структура менингитов и менигоэнцефалитов у детей и клинические особенности менингитов менингококковой и энтеровирусной этиологии. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 3(16): 74–80.
[Zykova O.A., Rybalkin S.B. Etiological structure of meningitis and meningoencephalitis in children and clinical features of meningitis of meningococcal and enterovirus etiology. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2016; 3(16):74–80. (In Russ.)].
4. Гасилина Е.С., Бочкарева Н.М., Комарова Т.В. Клинико-патогенетические особенности энтеровирусных менингитов у детей. Вопросы практической медицины. 2017; 12(6):70–76.
DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-70-76.
[Gasilina E.S., Bochkareva N.M., Komarova T.V. Clinical and pathogenetic features of enterovirus meningitis in children. *Voprosy prakticheskoy mediciny=Questions of Practical Medicine*. 2017; 12(6):70–76. (In Russ.)].
5. Мартынова Г.П., Страшникова Н.С., Кутищева И.А., Белкина А.Б., Карасев А.В. Энтеровирусные менингиты у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Детские инфекции. 2018; 17(3):11–16.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-11-16>.
[Martynova G.P., Strashnikova N.S., Kutischeva I.A., Belkina A.B., Karasev A.V. Enteroviral meningitis in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(3):11–16. (In Russ.)].
6. Казарцева Н.В., Кокорева С.П., Котлова В.Б. Анализ основных лабораторных показателей энтеровирусного менингита на современном этапе. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017; 20(3):76–81.
[Kazartseva N.V., Kokoreva S.P., Kotlova V.B. Analysis of the main laboratory parameters of enterovirus meningitis at the present stage. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny=Applied Information Aspects of Medicine*. 2017; 20(3):76–81. (In Russ.)].
7. Баллаева З.В., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Катамнез детей, перенесших нейроинфекции. Журнал инфектологии. 2022; 14(1):10.
[Ballaeva Z.V., Golubeva M.V., Pogorelova L.V. Catamnesis of children who have undergone neuroinfections. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2022; 14(1):10. (In Russ.)].
8. Иванова В.П. Фибронектины: структурно-функциональные связи. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017; 53(6):398–410.
[Ivanova V.P. Fibronectins: structural and functional connections. *Zhurnal evolyucionnoj biohimii i fiziologii=Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017; 53(6):398–410. (In Russ.)].
9. Васильева С. А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Беликин Г.Ю. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость. Атеротромбоз. 2022; 12(1):138–158.
<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>
[Vasilyeva S. A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belikin G.Yu. Fibronectin: structure, functions, clinical significance. *Aterotromboz=Atherothrombosis*. 2022; 12(1):138–158. (In Russ.)].
10. Балецкевич Н.А., Веревищников В.К., Лагерева Ю.Г. Оценка иммунитета в обосновании иммунной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009; 7(3):20–24.
[Baletskevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereeva Yu.G. Assessment of immunity in the justification of immune therapy of enterovirus meningitis. *Infekcionnye bolezni=Infectious Diseases*. 2009; 7(3):20–24. (In Russ.)].
11. Оленькова О.М. Клинико- иммунологические особенности менингеальной формы энтеровирусной инфекции (ЕCHO и Коксаки-В вирусной этиологии) у детей: Автореф. ... к.м.н. Екатеринбург, 2015:27.
[Olenkova O.M. Clinical and immunological features of the meningeal form of enterovirus infection (ESNO and Coxsackie-In viral etiology) in children: Abstract. PhD. Yekaterinburg, 2015:27. (In Russ.)].
12. Patten J., Wang K. Fibronectin in development and wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021; 170:353–368.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.005>.
13. Lemańska-Perek A., Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(11):1561–1567.
<https://doi.org/10.17219/acem/104531>
14. Jara C.P., Wang O., Paulino do Prado T., Ismail A., Fabian F.M., Li H. et al. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioact Mater*. 2020; 5(4):949–962.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>.

Статья поступила 03.04.2023

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported