

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Хаманова Юлия Борисовна

**КЛИНИКА, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ**

Специальность – 14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор
Фомин Виталий Васильевич

Екатеринбург – 2013

Оглавление диссертации

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. КЛИНИКА И ИММУНОЛОГИЯ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ (Обзор литературы).....	12
1.1. Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусных менингитов у детей.....	12
1.2. Врожденный и адаптивный иммунитет при энтеровирусной инфекции.....	20
1.3. Взаимосвязь эндокринной и иммунной систем при вирусных нейроинфекциях.....	36
1.4. Противовирусная и иммулотропная терапия при энтеровирусных менингитах.....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1. Характеристика клинического материала.....	49
2.2. Лабораторные методы исследования.....	53
Глава 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ	61
3.1. Клиника менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей.....	61
3.2. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета при энтеровирусных менингитах у детей.....	67
3.3. Клинико-иммунологическая характеристика менингеальной формы ЭВИ, вызванной Коксаки В-вирусами.....	75
3.4. Клинико-иммунологические особенности Коксаки В2-, В3-, В4-, В5-менингитов у детей.....	98
3.5. Клинико-иммунологическая характеристика менингеальной формы ЭВИ, вызванной ЕСНО-вирусами.....	111

3.6. Клинико-иммунологические особенности ЕСНО 30-, ЕСНО 11-менингитов у детей.....	138
3.7. Клинико-иммунологическая характеристика Коксаки А9-менингита у детей.....	143
Глава 4. СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ.....	151
4.1. Иммунофенотипирование лимфоцитов цереброспинальной жидкости при менингеальной форме ЭВИ у детей	151
4.2. Цитокиновый профиль цереброспинальной жидкости при менингеальной форме энтеровирусной инфекции.....	157
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ.....	166
5.1. Клинико-лабораторная эффективность базисной терапии при энтеровирусных менингитах у детей	166
5.2. Оценка эффективности комплексной терапии с применением амиксина при энтеровирусных менингитах у детей.....	174
5.3. Оценка эффективности комплексной терапии с применением анаферона детского при энтеровирусных менингитах у детей.....	178
5.4. Оценка эффективности комплексной терапии с применением полиоксидония при энтеровирусных менингитах у детей.....	183
5.5. Оценка эффективности комплексной терапии с применением циклоферона при энтеровирусных менингитах у детей.....	189
5.6. Оценка эффективности комплексной терапии с применением виферона при энтеровирусных менингитах у детей.....	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	202
ВЫВОДЫ.....	231
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	233
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	235
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	237

ВВЕДЕНИЕ

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ), открытая во второй половине XX века, является актуальной проблемой здравоохранения в силу ее высокой распространенности, значительного полиморфизма клинических проявлений, вызываемых энтеровирусами: от катаральной формы до серозного менингита, острого геморрагического увеита, синдрома острых вялых параличей, миокардита, длительного вирусоносительства, возможности хронизации, отсутствия специфических методов профилактики [1, 38, 297]. На фоне глобальной ликвидации полиомиелита увеличилось значение неполиомиелитных энтеровирусов в связи с высокой мутацией, рекомбинацией и приобретением энтеровирусами новых эпидемиологических и патогенетических характеристик [38, 73, 323].

В патогенезе ЭВИ имеет значение тропность возбудителя к тканям [297, 323], возрастная иммунная реактивность [7, 28, 47, 272], Т-клеточная и гуморальная недостаточность [28, 29, 55, 140], активация процессов свободнорадикального окисления [64], изменение гормональной регуляции [81, 259]. Исследованы маркеры острой воспалительной реакции [91], известна значимость церебральных изменений ликворо- и гемодинамики в генезе энтеровирусных менингитов и остаточных явлений [28, 32].

В настоящее время одним из ключевых факторов развития нейроинфекционного процесса является дисбаланс цитокиновой системы на раннем этапе защиты, но неоднозначны сведения о векторе направленности иммунного ответа (Th1, Th1/Th2, Th2) при энтеровирусном менингите у детей. Большинство исследований, посвященных адаптивному иммунитету при ЭВИ, являются экспериментальными и касаются преимущественно Коксаки В-инфекции, данных о Т-клеточном ответе при ЕСНО-инфекции у детей при поражении ЦНС недостаточно.

Отличительной чертой врожденного противовирусного ответа является продукция интерферонов и фагоцитоз инфицированных клеток [59, 251]. Существенным обстоятельством, затрудняющим диагностику вирусного менингита

служит нейтрофилез в периферическом кровотоке, отмечаемый у 23-56% больных ЭВМ [55, 291, 297]. В связи с этим остается открытым вопрос о значении факторов врожденного иммунитета, его функционального состояния в противовирусном ответе при энтеровирусных менингитах у детей.

Определение численности субпопуляционного состава или фенотипа лимфоцитов является важным диагностическим признаком, позволяющим судить о течении процессов, происходящих в организме [23]. При оценке клеток, участвующих в иммунном ответе на антигены, очень важно иметь представление обо всех типах клеток, участвующих в формировании специфического (адаптивного) иммунного ответа организма на внедрение патогена. Особый интерес при энтеровирусных менингитах представляет изучение закономерностей адаптивно-компенсаторных иммунологических реакций, определяющих тип взаимодействия макро- и микроорганизма на уровне задействованной в патофизиологическом процессе иммунной системы. Ведущее значение при этом имеет оценка цитокинсинтезирующей активности Т-клеток, регулирующих развитие иммунного ответа.

Важную роль в патогенезе менингитов играет состояние локального иммунитета у детей. В последние годы показано наличие собственного врожденного иммунного надзора в ЦНС [42, 258, 285], одновременно с этим высказано мнение, что контроль воспаления в ЦНС принадлежит иммунокомпетентным клеткам периферической крови, мигрирующим через ГЭБ [30, 107, 196, 309]. Наиболее перспективным, но еще и не получившим повсеместного распространения, методом изучения является иммунофенотипирование клеток ЦСЖ [208]. Поскольку воспаление является обоюдоострым мечом для центральной нервной системы, уточнение иммунопатогенеза болезни, понимание взаимозависимости состояния цитокиновой регуляции системного и локального иммунных ответов, роли адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета необходимо для улучшения знаний нейроиммунологии.

Этиотропная терапия энтеровирусных инфекций не имеет широкого практического применения [182, 329]. В последние годы появились публикации об использовании в педиатрической практике цитокинов, их индукторов, антицитокиновых препаратов при различных заболеваниях [3, 10, 60, 67, 82, 224], но нерешенными задачами остаются выбор препарата и рациональность применения иммунокорректоров при менингитах [25, 34, 335].

Значительное число исследований, в том числе фундаментальных работ при различных формах ЭВИ, позволили раскрыть особенности клиники, оценить методы диагностики и изучить количественный состав иммунокомпетентных клеток крови и ликвора, исходы заболевания. Клинико-иммунологические особенности заболевания в зависимости от серотипов энтеровирусов у детей, функциональное состояние врожденного иммунитета, участие ИКК в формировании реакций врожденного и адаптивного иммунитета нуждаются в уточнении. Вклад цитокинсинтезирующих $CD3^+$ T-лимфоцитов системного и локального иммунитетов в воспалительный процесс при энтеровирусных менингитах у детей не исследован.

Цель – разработать иммунопатогенетическую концепцию энтеровирусных менингитов у детей, определить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодуляторов в острый период болезни.

Задачи

1. Изучить клинику и иммунную перестройку при менингеальной форме ЭВИ у детей в зависимости от их возраста.
2. Исследовать клиническую картину при менингитах, вызванных вирусами Коксаки-, ЕСНО, и оценить влияние различных серотипов энтеровирусов на иммунокомпетентные клетки.
3. Раскрыть клинико-иммунологические закономерности при менингеальной форме ЭВИ.
4. Сравнить показатели врожденного и адаптивного иммунитетов в остром периоде менингеальной формы ЭВИ и клещевого энцефалита.

5. Оценить роль иммунокомпетентных клеток, $CD3^+$ лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, и секретируемых цитокинов в гемато-ликворном иммунном барьере.
6. Выявить иммунологические показатели, наиболее информативные в плане прогноза санации ЦСЖ при энтеровирусных менингитах.
7. Провести клинико-иммунологическую оценку иммуномодуляторов при лечении менингеальной формы ЭВИ.
8. Разработать концепцию иммунологического патогенеза менингеальной формы ЭВИ.

Научная новизна

В отличие от ранее проведенных исследований в работе установлены общие закономерности и частные особенности системной и локальной иммунных перестроек при менингеальной форме ЭВИ у детей. Общей иммунологической закономерностью является содружественная реакция врожденного и адаптивного иммунитета: взаимосвязь функционально активных нейтрофилов и моноцитов и паракринная кооперация $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов с $CD3^+$ -клетками, содержащими эндоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL2, IL4) и обладающими регуляторной функцией развития воспаления и формирования клеточного и гуморального иммунитета. Установленная иммунологическая закономерность не зависит от типа энтеровируса, является единой для менингитов, вызванных энтеровирусами и вирусом клещевого энцефалита, и проявляется развитием экссудативного катарального воспаления мозговых оболочек. Для локального воспаления, развивающегося при энтеровирусных менингитах у детей, характерны увеличение нейтрофилов, более высокие по сравнению с кровью уровни $CD3^+$, $CD4^+$ и цитокинсодержащих $CD3^+$ -клеток, высокие показатели секретируемых цитокинов ($IFN\gamma$, IL6, IL8). Локальная иммунная перестройка способствует благоприятному течению болезни. Низкий уровень натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов в ЦСЖ, возможно, предупреждает развитие тяжелых форм болезни. Установлены две параллельно протекающие иммунопатогенетические фазы менингеальной

формы ЭВИ: угасающая иммунная фаза в крови и активная иммунная фаза в цереброспинальной жидкости (развитие экссудативно-катарального воспаления мозговых оболочек).

Установлено, что Коксаки В-вирусы преимущественно взаимосвязаны с натуральными киллерами и CD3⁺-цитокинсодержащими клетками, ЕСНО-вирусы – с клетками миеломоноцитарного ряда, что обуславливает клинические особенности энтеровирусных менингитов у детей.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования:

- уточнены клинико-иммунологические особенности энтеровирусных менингитов, зависящие от серотипа энтеровирусов, что позволяет использовать их в качестве дифференциально-диагностических критериев (до получения результатов вирусологического исследования);
- выявлено, что использование метода прямого секвенирования участка гена VP4-VP2 позволяет идентифицировать энтеровирусы, которые не выделяются при традиционном вирусологическом методе;
- внедрен метод цитофлюориметрического исследования клеточного состава ЦСЖ у больных с менингеальной формой ЭВИ и другими нейроинфекциями;
- разработаны лабораторные критерии, позволяющие в остром периоде по стартовым ликворологическим и иммунологическим параметрам прогнозировать исход болезни;
- доказана целесообразность применения иммуномодуляторов для лечения энтеровирусных менингитов у детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиника и иммунная перестройка при менингеальной форме ЭВИ зависят от возраста детей, семейства энтеровирусов.
2. Общей закономерностью иммунной перестройки является развитие содружественных реакций врожденного и адаптивного иммунитета: взаимодействие функционально активных нейтрофилов и моноцитов на

фоне кооперации иммунокомпетентных клеток и субпопуляций цитокинсодержащих Т-лимфоцитов с формированием первичного иммунного ответа.

3. Для локальной иммунной перестройки при энтеровирусных менингитах характерны смешанный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов, увеличение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, спонтанных $CD3^{+}$ -цитокинсодержащих клеток, высокие показатели секретируемых цитокинов ($IFN\gamma$, IL6, IL8).
4. Применение иммуномодуляторов в составе комплексного лечения энтеровирусных менингитов приводит к быстрому регрессу основных симптомов, санации ликвора, нормализации Т-клеточного звена системного иммунитета, что позволяет рекомендовать их к практическому использованию.

Личное участие автора в получении результатов

Автором определены цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, выполнен сбор, анализ, статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы. Автором изучены и подробно проанализированы результаты иммунологических, молекулярных, вирусологических методов исследования. Автор принимал участие в клиническом обследовании и лечении больных, организовывал проведение всех лабораторных, иммунологических и инструментальных исследований.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе детского нейроинфекционного отделения № 6 МАУ «ГКБ №40» г. Екатеринбурга, в преподавании соответствующих разделов педиатрии и инфектологии, клинической иммунологии на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России. Результаты исследования включены в учебно-методическое пособие для врачей «Детские инфекционные болезни у подростков» (Екатеринбург, 2005; присвоен гриф УМО 09.03.2006), изложены в главе руководства «Избранные лекции по неврологии детского возраста» (Екатеринбург, 2009).

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на Региональной научно-практической конференции «Здоровье матери и ребенка» (Екатеринбург, 2007); «Здоровье и иммунитет» (Екатеринбург, 2008); Городской научно-практической конференции «Сезонные инфекции у детей» (Екатеринбург 2009, 2010, 2011); Ежегодной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург, 2005, 2006, 2009); Региональном совещании «Совершенствование мероприятий по профилактике полиомиелита в постсертификационный период. Клиника, диагностика и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции» (Екатеринбург, 2009, 2011); Российской научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период» (Екатеринбург, 2007, 2009); Первом конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2008); Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 2006, 2007, 2008, 2009); VIII Конгрессе с международным участием «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2007); XIV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Тель-Авив, Израиль, 2009); II Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2010); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010); Втором Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012).

Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (Екатеринбург, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 14 статей – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 279 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 389 источников литературы, в том числе 95 отечественных и 294 зарубежных. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 110 таблицами.

ГЛАВА 1

КЛИНИКА И ИММУНОЛОГИЯ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусных менингитов у детей

Вирусы Коксаки впервые изолированы в опытах на новорожденных мышцах (Dalldorf, Sickles) из фекалий двух больных полиомиелитом (Coxsackie, США) в 1948 году, а начиная с 1951 г., вирусологи стали выделять вирусы, отличающиеся от вирусов полиомиелита и Коксаки [310]. Поскольку первоначально их роль в патологии не была ясна, их называли «enteric cytopathogenic human orphan». Впоследствии вирусы ЕСНО вместе с вирусами полиомиелита и Коксаки составили группу энтеровирусов. Роль неполиомиелитных энтеровирусов в патологии человека была признана лишь в последние десятилетия, и не все аспекты патогенеза вызванных ими заболеваний еще не полностью понятны [297].

Согласно последней версии классификации вирусов, принятой Международным комитетом по таксономии вирусов в 2003 году в Париже и в 2006 году в Сан-Франциско, энтеровирусы человека сгруппированы в пять видов (полиовирусы и энтеровирусы человека А, В, С, D), входящих в род *Enterovirus*, который относится к семейству *Picornaviridae* [76].

Цикл репликации вируса начинается с взаимодействия с клеточным рецептором. Известны, по крайней мере, шесть различных мембранных белков (VP1-VP4 плюс 1 или 2 копии VP0 (предшественник VP2 и VP4)) и семь неструктурных белков (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C и 3D), которые могут служить рецепторами для энтеровирусов [310, 323]. Антигенность связана с белком капсида VP1, поскольку на него в первую очередь вырабатываются антитела IgM [181]. Важной особенностью энтеровирусов является высокая частота их мутаций [380] и высокая скорость рекомбинации [1]. Генотипы обычно выделяются на основании 15% отличия нуклеотидной последовательности в области VP1-2A. Каждый генотип широко циркулирует, как правило, 8-10

лет, после чего он либо исчезает вообще, либо становится минорным или возвращается через значительный промежуток времени [292]. Выход вируса из клетки обычно происходит после ее разрушения. Полный цикл репликации вируса занимает 5-10 часов и приводит к образованию в одной зараженной клетке 25-100 тысяч новых вирусных частиц. Соотношение инфекционных единиц и вирусных частиц составляет 1:50 - 1:1000 [292, 323].

Обнаружение вируса в носоглоточной слизи при клинически манифестных и бессимптомных формах может наблюдаться в первые три-четыре дня, но не более семи дней. Вирус выделяется с фекалиями три-четыре недели, но у лиц с гипогаммаглобулинемией выделение вируса может быть длительным (в течении нескольких лет) [202, 287].

Энтеровирусы могут вызывать более 20 клинических синдромов [310, 330]. Обычно различные серотипы энтеровирусов могут вызывать сходные клинические проявления. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией у детей первого месяца жизни может составлять 12,8%, при этом в 79% ЭВИ протекает бессимптомно [171, 271, 330].

Однако есть несколько заболеваний, вызываемых ограниченным набором энтеровирусов. Это полиомиелит (полиовирусы), ящур-подобное заболевание (CAV16, EV71) и острый геморрагический конъюнктивит (CAV24v, EV70) [310, 330]. В структуре вирусных менингитов на долю энтеровирусной этиологии приходится до 85-95% всех случаев [150]. Возбудителями энтеровирусного менингита в России, странах Европы, США и Японии в последние 10-20 лет наиболее часто были вирусы Коксаки В, ЕСНО 30, ЕСНО 11 [14, 74, 330]

На протяжении 70-90-х годов прошлого века большое внимание привлек ЭВ 71 – новый серотип рода энтеровирусов, который вызвал вспышки нейроинфекций в США, Австралии, Швеции, Японии (1969-1973), Болгарии (1975), Венгрии (1976), Малайзии (1997), Тайване (1998), Сингапуре (1999) [14, 83, 108, 194, 242]. Преобладающей формой поражения ЦНС был серозный менингит, который, как правило, имел доброкачественное течение.

Энтеровирусные менингиты регистрируются в течение всего года, но подъем отмечается в период с июня по октябрь. Эпидемии и вспышки асептических менингитов энтеровирусной этиологии регулярно фиксируются в различных странах вне зависимости от их экономического развития и географического положения. Известно, что при вспышках энтеровирусной инфекции выделяется не один, а несколько кишечных вирусов, каждый из которых может быть этиологическим агентом [11, 93, 94, 194].

Первичное размножение вируса происходит в лимфатической системе кишечника и носоглотки, затем имеет место вирусемия и вторичная инфекция органов-мишеней [159, 310]. Высвобождение вируса сопровождается лизисом мембран, вызывая цитолиз пораженных клеток. Если первое повреждение тканей может быть следствием цитопатического действия вируса на клетку, то многие вторичные изменения обусловлены иммунологическими поражениями [162, 163, 185]. После накопления вируса в месте первичного размножения происходит гематогенная диссеминация возбудителя. Не исключается невральный и лимфогенный пути распространения. Учитывая высокую нейротропность энтеровирусов, следует подчеркнуть их способность проникать через гематоэнцефалитический барьер [272, 276, 310]. Окончание репликативной активности совпадает с началом циркуляции интерферона, нейтрализующих антител и моноклеарно-клеточной инфильтрацией пораженных тканей и органов [209, 251, 310].

Постинфекционный иммунитет стойкий, но имеет типоспецифический характер. Возможно приобретение иммунитета путем иммунизации при бессимптомном вирусоносительстве или после abortивных форм энтеровирусной инфекции. Необходимо отметить, что заражение одним типом энтеровирусов может приводить к появлению низкого уровня быстро исчезающих антител к другим типам вируса [148, 231, 336].

Спектр поражения ЦНС при ЭВИ разнообразен: от легких энцефалитических и миелитических синдромов до тяжелых энцефалитов с летальным исходом [74, 92, 301, 310].

Наблюдения показали преимущественно доброкачественное течение энтеровирусного менингита. Тяжелые формы регистрировались у 6,9% детей [11, 29, 94] и у 10% взрослых пациентов [297, 329].

Манифестная стадия энтеровирусного менингита, как правило, наступает остро и в течение короткого периода достигает своего предельного развития. Частота встречаемости основных клинических признаков отражена в таблице 1.1.1. Острое начало заболевания отмечается у 90-98% с внезапного подъема температуры до 38-39⁰ С [74, 92, 301, 310]. Лихорадка, несмотря на высокие показатели, носит кратковременный характер и в преобладающем большинстве случаев купируется к 3-6 дню заболевания [19, 28, 46]. Кроме того, наличие двухволнового характера лихорадки во втором периоде заболевания отмечается у 10-20% больных [11, 20, 28, 54].

Головная боль носит разлитой характер, но иногда локализуется в лобной и затылочной области. Рвота прекращается после нормализации температуры, но возможны рецидивы при возникновении новых лихорадочных волн [28, 46]. Гиперестезия, светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок наблюдаются у 34-35% больных. Как правило, их продолжительность совпадает с длительностью лихорадки [74, 92, 301, 310].

Менингеальные симптомы появляются одновременно с другими признаками болезни. Сочетание ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига, Брудзинского выявляется только у трети больных. Чаще всего отмечается диссоциация менингеального комплекса. К концу первой недели менингеальные симптомы купируются [11, 28, 29, 91, 94]. По данным ряда исследователей [31, 55, 70] у детей менингеальные симптомы характеризуются как выраженные в 26-86,3% случаев, сомнительные у 9,2-65% больных, а у 4,5% поступивших больных менингеальные знаки отсутствуют, и диагноз ставится лишь на основании жалоб на сильную головную боль, рвоту с учетом эпидемиологического анамнеза [71, 92, 146].

Таблица 1.1.1 – Частота основных клинических симптомов при энтеровирусных менингитах у детей, (%)

Автор, год публикации	Город	Число больных	Серотип энтеровирусов	Лихорадка	Головная боль	Рвота	Менингеальные симптомы	Сыпь	Диарея /Задержка стула	Катаральный синдром	Очаговые симптомы	Герпангина	2-х волновая лириадка	ЦСЖ	Нейтрофильный плеоцитоз
Златковская Н.М., 1976 [20]	Москва	556	EV	100	72,5	46	11,7	7,7	6,8	17,7	2,9	8,8	8,7	2-3-х зн.	н/д
Ковтун О.П., 1984 [28]	Екатеринбург	475	KB/ ECHO	96,0	83,8	87,4	85,7	10,7	- /22,9	15,2	12,0			172±12	н/д
Кожарская Г.В., 1998 [29]	Екатеринбург	103	KB	95,2	82,5	72,8	72,8	-	- /9,7	18,4	-	1,9	11,8	166±25	51,0
		99	ECHO	82,8	90,9	84,8	93,9	5,1	- /38,4	12,1	-		4,1	136±15	49,0
Скрипченко Н.В., Конеев К.И., 2004 [74]	СПб.	128	KB/ ЭВ69-71/ ECHO	97,1	90,0	67,7	90,6	7,0	9,4	57,3	3,9	16,5	6,3	157±14	33,0
Кокорева С.П., 2002 [31]	Воронеж	291	KB/ ECHO	98,3	98,8	94,5	95,2	6,9	6,2	29,6	20,2	11,0	24,4	150-200	68,0
Кишкурно Е.П., 2003 [25]	Минск	126	KB/Е 30, 6	95,6	97,0	85,0	86,0			14,6	-	25,3	18,0	85-148	н/д
Помогаева А.П., Ковширина Ю.В., 2008 [70]	Томск	90	EV	98,0	100	78,0	90,9							90-612	42-59,0
Штейнберг А.В., 2008 [91]	Саратов	30	KB	100	94,7	84,2	92,1			55,3			47,4	152±31	26,0
		45	ECHO	97,8	100	95,5	100			77,8			44,4	253±32	49,0
Хаманова Ю. Б. и др. 2009 [84]	Екатеринбург	166	KB/ ECHO	99,0	81-98	81-98	75-95	2-11	-	72-81	-	3-4	-	243±47	72
Протасеня И.И., 2010 [64]	Хабаровск	140	KB	85,7	85,7	85,7	83,1	1,5	2,1	29,7	2,6	6,2	17,7	261±25	13,7
		124	ECHO	95,7	95,7	95,7	95,7	7,0	7,7	37,4	3,3	15	15-18	355±27	25,0

Продолжение таблицы 1.1.1

Автор, год публикации	Город	Число больных	Серотип энтеровирусов	Лихорадка	Головная боль	Рвота	Менингеальные симптомы	Сыпь	Диарея /Задержка стула	Катар / синдром	Очаговые симптомы	Герпангина	2-х волновая лириадка	ЦСЖ	Нейтрофильный плеоцитоз
Moore M. Kaplan M.H., 1984 [195]	США	2278 (дети 1712)	KB1-5	97,0	49,0	56,0	73,0	31,0	40,0	44,0	-	-	27,0	н/д	н/д
Sarmiento L., Mas P., 2001 [205]	Куба	98	ECHO16	91,5	88,1	72,5	н/д	6,8	11,8	н/д	н/д	40	н/д	н/д	н/д
Lamarão L.M., 2002-03 [265]	Бразилия	249	KB/ ECHO 30	90,5	93,1	87,9	47,9	-	-	-	-	-	-	109±243	36,0
Somekh E., Cesar K., 2003 [110]	Израиль	128	ECHO13	65,0	91,0	82,0	71,0	12,0	28,0	-	-	-	-	4-2333, Me=199	90,0
Michos A.G. Syriopoulou V.P., 2007 [113]	Греция	506	EV	98,0	94,0	67,0	60,0	9,0	1,6	4,0	-	21,7	-	117-147	58,3

Менингеальная форма энтеровирусной инфекции может сопровождаться катаральными проявлениями в виде гиперемии и зернистости задней стенки глотки и дужек, конъюнктивита у 13,1% пациентов, герпангиной – у 4,1% и миалгией – у 5,1% [29, 94, 272].

В ранние сроки заболевания у части больных встречаются диспепсические расстройства и схваткообразная боль в околопупочной области, которые отмечаются у 20-40%, увеличение печени, селезенки у 10-30% больных, урчание в животе, обложенный язык, вздутие и болезненность живота при пальпации [265, 297].

У пациентов детского возраста в половине случаев отмечается умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ [74, 92, 301, 310].

Основным диагностическим методом для установления диагноза менингита является люмбальная пункция и исследование ликвора [6, 223]. При энтеровирусных менингитах ликвор прозрачный, под повышенным давлением (300-400 мм водного столба и выше). Определяются 2-3-х значные цифры плеоцитоза. В первые три дня заболевания характер ликвора смешанный с преобладанием лимфоцитов, у 25-30% пациентов определяется преимущественно нейтрофильный плеоцитоз, сменяющийся в последующие дни на лимфоцитарный [29, 46, 43, 64, 70, 74, 316]. Количество белка сохраняется в пределах нормы или увеличивается незначительно [6, 25, 26, 70, 88, 147, 292, 296, 305]. При менингите, вызванном EV71, плеоцитоз составляет в среднем 75 клеток / мм³, с преобладанием лимфоцитов (78%) и нормальным уровнем глюкозы в ЦСЖ у 90% пациентов [242].

Подобные цитологические особенности ликвора, по-видимому, отражают характер тканевой реакции организма и фазность воспалительного процесса. При длительном нейтрофильном плеоцитозе наблюдается более тяжелое течение заболевания и менее благоприятный исход [74]. При гладком течении заболевания санация ликвора наступает к 18-20 дню болезни, однако встречается и затяжная санация – к 40-му дню и позже [171, 330].

В настоящее время этиологическая расшифровка серозных менингитов проводится исследованием ликвора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод позволяет в течение трех часов уточнить возбудителя инфекционного процесса и назначить этиотропную терапию, поскольку характер ликвора и изменения в общем анализе крови при поступлении у 25-30% больных затрудняют постановку диагноза асептического менингита. Классические культуральные вирусологические методы занимают до 28 дней, при этом отмечается их низкая чувствительность [147, 170, 176, 255].

Молекулярная диагностика энтеровирусов нередко определяет полную или частичную последовательность нуклеотидов в VP1-области генома, потому что результаты изучения последовательностей в этой относительно неизменной области генома, как правило, сходятся с результатами серотипирования и дают ценную информацию об индивидуальной характеристике штамма [292].

Таким образом, в клинике энтеровирусных менингитов выражены обще-мозговые и менингеальные синдромы на фоне инфекционного токсикоза, доминируют симптомы внутричерепной гипертензии, цереброспинальная жидкость имеет признаки серозного воспаления. В течение первой недели заболевания энтеровирусы обнаруживаются в ликворе, крови, носоглоточной слизи, более длительное выделение EV наблюдается из фекалий. Постинфекционный иммунитет стойкий, но имеет типоспецифический характер.

Различия в клинической картине и данных цитологического исследования ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции могут быть обусловлены многообразием серовариантов EV, возрастными особенностями и, очевидно, состоянием иммунной системы человека, что требует дальнейшего изучения.

1.2. Адаптивный и врожденный иммунитет при энтеровирусной инфекции

Врожденная иммунная система эволюционно консервативна и является первой линией обороны против многих патогенов [22, 24]. Процесс активации врожденного иммунитета начинается с распознавания Toll-подобными рецепторами (TLR) патоген-ассоциированных молекулярных образцов (PAMP). TLR имеются на нейтрофилах, макрофагах, лимфоцитах, естественных киллерах и различных, неиммунных клетках (некоторые фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки) [26, 127]. TLR обеспечивают важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом, поскольку их активация приводит к экспрессии костимулирующих молекул на фагоцитах, которые в дальнейшем превращаются в эффективные антиген-презентирующие клетки [22, 23].

Наружные и внутренние TLR активно экспрессируются при Коксаки-инфекции, TLR4 имеется на клетках поджелудочной железы и распознает CVB4 [238]. У TLR4-нокаутных мышей, инфицированных CVB3, отмечается развитие миокардита при сниженной вирусной нагрузке [164]. Экспрессия TLR4 коррелирует с тяжестью миокардита [252]. Во время репликации вирионы энтеровирусов могут активировать TLR при прямом контакте [238].

Полиморфноядерные лейкоциты доминируют в острой стадии инфекции [12, 24, 305]. Эта первая волна экстравазации нейтрофилов предшествует второй волне экстравазации моноцитов. Нейтрофилы, как полагают, могут служить инициаторами миграции моноцитов [268, 293, 304, 328]. Нейтрофилы обычно рассматриваются как важные участники борьбы с внеклеточной бактериальной инфекцией, но их значение при вирусной инфекции не определено. Имеются данные, что они являются компонентами воспалительной реакции, индуцированной вирусными агентами [174, 363, 365, 379]. Исследованиями Kirkpatrick C. J. показано, что миграции нейтрофилов способствует повреждение эндотелия вирусом [276].

Во время герпетической инфекции, нейтрофилы, играют видимую роль в ограничении репликации вируса в коже и слизистых оболочках, однако, нет

четких противовирусных механизмов, которые бы объясняли нейтрофилез в этих тканях [172]. Заражение мышей с нейтропенией приводит к повышению репликации вируса и смертности, что свидетельствует о прямой или косвенной роли нейтрофилов в ограничении репликации вируса [362]. Нейтрофилы могут выделять $\text{TNF}\alpha$ [134] и $\text{IFN}\gamma$ [190], обеспечивая опосредованную противовирусную активность [172, 327], но не секретируют мощные противовирусные цитокины, такие как $\text{IFN}\alpha/\beta$ [134].

При энтеровирусных менингитах нейтрофилез в периферическом кровотоке отмечается у 23-56% больных, что, вероятно, служит отражением вклада фагоцитов в противовирусную защиту [47, 72]. По данным Кожарской Г. В. количество нейтрофилов в крови у детей может достигать $20 \times 10^9/\text{л}$, при этом их уровень выше при ЕСНО-менингитах, чем при менингитах, вызванных Коксаки-вирусами ($5,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ против $3,9 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$). Другого мнения придерживается Штейнберг О. А.: уровень лейкоцитоза при Коксаки- и ЕСНО-менингитах у детей равнозначен, нейтрофилез отмечен у 26,3% (CBV) и 33,3% (ЕСНО) пациентов [91]. Наблюдения Паниной О. А. показывают, что при ЭВМ у детей в периферической крови отмечается увеличение нейтрофилов, но одновременно снижается их резервная метаболическая способность [55].

Гематоэнцефалический барьер защищает центральную нервную систему от патогенов [334]. Вирусы адаптировали стратегии проникновения через гематологические и аксональные маршруты. Некоторые вирусы используют метод "тройного коня", путешествуя в моноцитах [330, 332, 336, 377]. По гематогенному пути проникают патогены, имевшие первичную репликацию на периферии, с последующей вирусемией и проникновением их антигенов в ЦНС [385]. Проникновение через аксональные маршруты может происходить с минимальной репликацией вируса на периферии, и поэтому первый контакт вируса с иммунной системой хозяина происходит в ЦНС [133, 314].

Изменения в цереброспинальной жидкости в раннюю стадию нейроинфекционного процесса характеризуются плеоцитозом с преобладанием

нейтрофилов [73, 74, 330]. Взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными молекулами способствует разрыву плотных соединений и позволяет нейтрофилам мигрировать из сосудов в ткани. Нейтрофилы выделяют матричные металлопротеиназы-9 (ММП-9), которые разрушают белки внеклеточного матрикса, в том числе и базальную мембрану ГЭБ, тем самым увеличивая его проницаемость [303], при этом уровень нейтрофильного плеоцитоза обратно коррелирует с целостностью ГЭБ [97].

Нейтрофилы также выделяют различные провоспалительные хемокины (например, CXCL1, CCL3, CCL4, CXCL10, CXCL9 и CCL2) [357], что способствует миграции вирус-специфических CD4⁺ и CD8⁺-клеток в ЦНС [304].

Ранняя стадия вирусного менингита характеризуется нейтрофильным плеоцитозом, позже - преобладающими клетками становятся лимфоциты. Имеются исследования, демонстрирующие развитие энтеровирусных менингитов без плеоцитоза [177, 193, 384]. Это встречается на начальной стадии болезни, когда лейкоциты еще не проникли в спинномозговую полость [177]. По данным Mulford W. S. [155] плеоцитоз отсутствовал у 30% младенцев в возрасте до 2-х месяцев с положительным ПЦР исследованием ликвора на энтеровирусы, по сравнению с 2% пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет и 0% пациентов в возрасте старше 18 лет. Отсутствие плеоцитоза в спинномозговой жидкости при наличии EV РНК у детей до 2-х месячного возраста, вероятно, отражает иммунологическую незрелость этих пациентов, возможно, хемокины, необходимые для миграции лейкоцитов к месту инфекции, еще не экспрессируются. В этом исследовании плеоцитоз был определен как 22×10^6 /л клеток в ликворе для новорожденных, более 15×10^6 /л клеток для детей в возрасте от 1 до 2 месяцев, и более 5×10^6 /л клеток для пациентов в возрасте старше 2 месяцев. Примечательно, что уровень интерферона не коррелировал с возрастом пациента, числом нейтрофилов и мононуклеаров в СМЖ. При менингите, вызванном Coxsackievirus, уровень интерферона в ликворе был выше, чем при менингите ЕСНО-вирусной этиологии.

Натуральные киллеры являются частью врожденного ответа на многочисленные патогены, играют ключевую роль в защите от вирусного панкреатита [24, 375], миокардита [165]. NK -клетки служат первым барьером и предшествуют специфическим Т-клеткам [199], они являются одним из наиболее распространенных типов клеток в воспалительном инфильтрате [360] и ограничивают репликацию CVB3 [217, 218].

Как и Т-клетки, натуральные киллеры могут взаимодействовать с вирусами двумя способами: прямая цитотоксичность (перфорин-опосредованная) и выделение противовирусных цитокинов, таких как IFN γ . На ранней стадии CVB 3-инфекции натуральные киллеры вырабатывают интерферон-гамма и в меньшей степени используют цитотоксичность [251]. Их количество может служить показателем прогноза при энтеровирусном менингите [7].

Макрофаги, стратегически расположенные во всех органах, препятствуют вторжению микроорганизмов, включая вирусы [107, 120, 128]. При вирусной инфекции макрофаги осуществляют: а) фагоцитоз вирусов и вирус-инфицированных клеток; б) киллинг инфицированных клеток; в) продукцию цитокинов TNF α , IFN α и окиси азота [23, 59]. Ранние исследования иммунного ответа при Коксаки В-инфекции обнаружили, что моноклеары важны для контроля репликации вируса [122, 387]. Имеется ряд экспериментальных данных, доказывающих способность макрофагов фагоцитировать (поглощать) энтеровирусы [115]. У больных ЭВИ из гранулоцитов и моноцитов изолируются возбудители этих заболеваний [59, 310], при этом некоторые энтеровирусы способны размножаться в данных клетках [160]. Эффективность фагоцитоза в решающей степени зависит от опсонизации возбудителя и от состояния активации макрофагов [207]. Активация макрофагов интерфероном- γ и фактором некроза опухоли увеличивает экспрессию рецепторов, что приводит к усилению фагоцитоза [221, 341, 353]. Значение макрофагов при вирусных инфекциях, возможно, определяется их функциональным состоянием.

Таким образом, врожденная иммунная система служит первой линией защиты от многих патогенов, в том числе и энтеровирусов, значимый вклад оказывают НК-клетки, которые являются первым барьером и предшествуют специфическим Т-клеткам. Функциональное состояние натуральных киллеров при нейроинфекциях у детей практически не исследовано. Отличительной чертой врожденного противовирусного ответа является продукция интерферонов и фагоцитоз инфицированных клеток, при этом значение макрофагов определяется их функциональным состоянием.

Адаптивный иммунный ответ при энтеровирусной инфекции включает два звена – гуморальный и Т-клеточный. В-лимфоциты вырабатывают антитела, которые связываются с вирионами и снижают их способность инфицировать клетки. Первичный иммунный ответ строго типоспецифичен, вначале вырабатываются Ig M к VP1-белку [181], затем вируснейтрализующие Ig G1 и IgG3 [160, 388]. CD4⁺-клетки взаимодействуют с В-клетками. Экспериментальные данные показали, что мыши, компрометированные по МНС II класса, вырабатывают слабые вируснейтрализующие Ig G [162]. Однако, антительный ответ может быть независимым от Т-клеток [227, 360, 387]. Имеются данные о гендерном различии: у самок мышей линии BALB/с титр антител IgG1 был выше, чем у самцов, у которых отмечался преимущественно Th1 ответ с увеличением IFN γ , IL2 [237]. Материнские антитела защищают новорожденных мышей [289]. Пассивная передача иммуноглобулинов снижает вирусную нагрузку и тяжесть заболевания [211]. В целом, эти экспериментальные исследования показывают, что гуморальный ответ играет не последнюю роль в борьбе с энтеровирусами.

Система Т-клеточного надзора высокоэффективна и избирательна. При ВЭБ, вирусных лихорадках защита осуществляется вирус-специфичными CD8⁺ Т-клетками [179, 241]. CD8⁺-клетки распознают инфицированные вирусом клетки и, выполняя эффекторные функции, уменьшают или предотвращают производство вирионов. Авторы классических работ показали, что дети с агаммаглобулинемией успешно справляются с рядом вирусных инфекций [220].

Некоторые пикорнавирусы, в частности энтеровирусы, являются исключением [231, 161]: у лиц с агаммаглобулинемией наблюдаются хронические энтеровирусные инфекции [346], кроме того пациенты после вакцинации живыми вакцинами могут длительно выделять poliovirus [287].

Вирус-специфическая цитотоксичность была продемонстрирована *in vitro* более тридцати лет назад [386]: Коксаки-вирусная инфекция вызывает слабый первичный $CD8^+$ Т-клеточный ответ, так как $CD8^+$ -клетки, специфичные для эпитопов 3A, 3C и 3D протеинов, обнаруживались только после 2-х недельной инкубации *in vitro* [250], но лица, имеющие экспрессию HLA-A*02 на $CD8^+$ демонстрировали сильный цитолитический потенциал. Вирус практически полностью подавляет презентацию антигена, блокируя МНС класса I, и, таким образом, уклоняется от цитотоксического надзора [159]. Количество МНС-эпитопов, в клетках инфицированных энтеровирусом, слишком малое, чтобы вызвать сильный ответ со стороны наивных $CD8^+$ -клеток (этим объясняется недостаточность CVB-специфических $CD8^+$ -клеток при первичной инфекции) [159], но достаточное, чтобы активировать $CD8^+$ клетки-памяти при вторичной инфекции [275].

Имеются данные, что полиовирус также подавляет презентацию МНС класса I, но при этом антиген-представляющие клетки способны стимулировать полиовирус-специфические $CD4^+$ Т-клетки [377, 378].

Исследование CVB-специфических $CD4^+$ Т-клеток выявило, что они имеют эффекторный Th1 фенотип, дифференцируются в $CD4^+$ Т-клетки памяти, которые при последующем инфицировании размножаются значительно быстрее и превращаются во вторичные эффекторные клетки, выделяющие цитокины [159]. Кроме того, снижение численности $CD8$ -клеток и NK, которое может быть исходным, до заражения, или наведенным, так как вирус Коксаки обладает свойством подавлять функциональные способности этих клеток, благоприятствует генерализации процесса и может приводить к развитию менингита [7].

В отношении Т-клеток авторы отмечают, что при энтеровирусных менингитах у детей отмечаются Т-лимфопения и уменьшение числа $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -клеток в периферическом кровотоке [20, 28, 29, 55, 94].

Итак, адаптивный иммунитет является приоритетным против энтеровирусной инфекции. Большая часть работ, описанных в этой части обзора, носит экспериментальный характер и касается преимущественно Коксаки В-инфекции, данных о клеточном ответе при ЕСНО-инфекции в человеческой популяции, тем более у детей при поражении ЦНС недостаточно. Роль функционально активных Т-клеток при энтеровирусном менингите у детей не уточнена.

Влияние иммунной системы на мозг реализуется не только адресацией регуляторных молекул через циркуляцию, но, по-видимому, и путем непосредственного проникновения в мозг различных ее клеток и развертывания в нем реакций врожденного и адаптивного иммунитета [192]. При травматическом поражении ЦНС цитокины определяются в ЦСЖ через 15 минут, тогда как моноклеары – через 48 часов, что свидетельствует об универсальности врожденных механизмов защиты и отставании адаптивного иммунитета [308, 309].

Несмотря на свою важную роль, факторы врожденного иммунитета недостаточны в противовирусном контроле в ЦНС при отсутствии адаптивного иммунитета. Чаще всего первичная вирусная экспансия имеет начало с экстраневральных мест. Вирус-специфические иммунные клетки вначале обнаруживаются в лимфоузлах [123, 134]. Периферическая активация лимфоцитов в дальнейшем стимулирует молекулы адгезии и хемокиновые рецепторы, которые обеспечивают миграцию циркулирующих лимфоцитов в ЦНС [137]. Миграция Т-клеток в ЦНС антигеннезависима. Антивирусный иммунный ответ зависит от МНС-рестриктированного распознавания антигена [123, 222, 376].

Пауль Эрлих и Эдвин Гольдман в конце XIX века обнаружили наличие гематоэнцефалического барьера. Это клеточная структура, образующая границу раздела между кровью системы кровообращения и тканью центральной

нервной системы. Назначение гематоэнцефалического барьера состоит в поддержании постоянного состава межклеточной жидкости – среды для наилучшего осуществления функций нейронов [230]. При рассмотрении процессов в ЦНС необходимо помнить, что существуют три основных барьера:

- гематоэнцефалический (барьер кровь-мозг)
- гематоликворный (барьер кровь-ликвор)
- энцефалоликворный (барьер мозг-ликвор).

Гематоликворный барьер (ГЛБ) локализован на уровне хориоидального эпителия, ограничивает центральную нервную систему от кровеносного русла. Хориоидальный эпителий представляет собой одно целое с эпендимой желудочков головного мозга. Для лучшего понимания ГЛБ необходимо охарактеризовать ликвор. В 1962 году Миллен и Вулэм дали четкое определение ликвору: «Ликвор – это прозрачная бесцветная жидкость, которая заполняет полости желудочков центральной нервной системы, в подпаутинном пространстве омывает наружную поверхность головного мозга и в центральном канале спинной мозг». Гематоликворный барьер также имеет значение в поддержании гомеостаза мозга [230].

Энцефалоликворный барьер. Существование этого барьера признается далеко не всеми исследователями [334], поскольку на сегодня установлено, что пространство, занимаемое ликвором, представляет непосредственное продолжение внеклеточного состава головного мозга, заполненного жидкостью. Так как эти две жидкости свободно сообщаются, то все метаболические воспалительные и дегенеративные изменения, происходящие в центральной нервной системе, отображаются в соответствующих изменениях компонентов ликвора и, в частности, содержащихся в нем белков. Таким образом, какое-либо из веществ может проникнуть в нейрон двумя путями: гематогенным и ликворным.

ЦСЖ лучше отражает обмен веществ в мозге, чем кровь. Это объясняется большей проницаемостью барьера мозг → ликвор, чем мозг → кровь. Вместе с

тем не вызывает сомнения, что в регуляции клеточного состава ЦСЖ участвует и барьер кровь → ликвор [41].

Проницаемость ГЭБ имеет решающее значение для проникновения анти-тел и лимфоцитов в ЦНС [219, 236].

Имеются экспериментальные данные, показывающие, что уже через несколько минут после высвобождения медиаторов воспаления, таких как цитокины или эйкозаноиды, наблюдается хемотаксис нейтрофилов, а затем следует миграция моноцитов, антиген-специфических В- и Т-лимфоцитов [308].

У здорового человека в спинномозговой жидкости постоянно обнаруживаются Т-клетки [253, 254]. Лейкоциты могут обойти ГЭБ, внедрившись в субарахноидальное пространство через сосуды менингеальных оболочек или сосудистое сплетение [136, 136]. Исследования показали, что активированные Т-клетки проникают в ЦНС так же легко, как и в другие ткани [138, 232, 253]. Активированные $CD4^+$ -клетки могут мигрировать в интратекальное пространство от шейных лимфатических узлов через слизистую оболочку носа [348].

Состав иммунных клеток в крови и спинномозговой жидкости отличается. При нормальных обстоятельствах ЦСЖ содержит некоторое число иммунных клеток, но при этом процент Т-клеток памяти выше в ликворе, чем в крови [239].

Механизм опосредованного Т-клеточного надзора в ЦНС зависит от интерферона-гамма [123, 132, 139, 139, 139], который в ЦНС является важным компонентом в борьбе с вирусной репликацией. Т-клетки, индуцированные $IFN-\gamma$, ограничивают проникновение вируса в мозговые оболочки [280]. $CD8$ -клетки подавляют репликацию вируса в астроциты, микроглию [296] и даже в нейроны [180, 222]. При коревом энцефалите ведущую роль играют $CD4^+$ -клетки [204] при участии местной секреции $IFN\gamma$ [209].

Низкий уровень Т-клеток, секретирующих $IFN\gamma$, в ЦНС может быть связан с повышенной миграцией нейтрофилов [304].

Таким образом, интерферон-гамма является основным дирижером Т-клеточного надзора в ЦНС, CD8-клетки ограничивают репликацию вируса в астроциты, микроглию, проницаемость ГЭБ имеет решающее значение для проникновения лимфоцитов. У здорового человека в спинномозговой жидкости имеются Т-клетки.

Рутинный диагностический подход к анализу клеток спинномозговой жидкости, как правило, ограничивается определением нейтрофилов, лимфоцитов [223]. Иммунофенотипирование клеток ликвора с помощью проточной цитометрии дает ценную информацию о местной иммунной реакции при различных воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС. Фенотип клеток ЦСЖ изучен с помощью проточной цитометрии в самых разных моделях, включая рассеянный склероз, злокачественные новообразования ЦНС, клещевой энцефалит, нейроборрелиоз, ВИЧ-инфекцию у взрослых пациентов [104, 106, 116, 119, 121, 131, 200, 208, 235, 256, 273, 277, 278, 294, 317, 320, 345, 369].

Исследования, выполненные у взрослых, показали преобладание антиген-специфичных CD4⁺клеток памяти в спинномозговой жидкости пациентов с различными воспалительными неврологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией [208, 239, 240, 369].

При вирусных менингитах в ликворе присутствуют CD8⁺-лимфоциты и макрофаги [105, 313], в то время как CD4⁺-клетки и полиморфноядерные лейкоциты имеются в ограниченном количестве [105].

При энцефалите, вызванном вирусом лихорадки Западного Нила, всего у четырех пациентов идентифицированы плазмоциты в СМЖ [316].

TomazIć J. et al. констатировали, что при клещевом энцефалите показатели Т-лимфоцитов (CD3⁺) и CD3⁺HLA-DR в спинномозговой жидкости были выше, чем в крови [367]. Более подробные данные приводит Конькова-Рейдман А. Б. при клещевом энцефалите у взрослых: среди мононуклеарных клеток ликвора преобладают CD3⁺ (58,6%), CD4⁺ (57,2%), CD8⁺ (16,8%)-лимфоциты и моноциты, уровень CD20⁺лимфоцитов – минимальный (2,62%), а

количество $CD16^+56^+$ -клеток составляет 7,68% [33]. В остром периоде энтеровирусного менингита у взрослых наблюдается значительное увеличение Т-лимфоцитов и $CD4^+$ клеток в спинномозговой жидкости, параллельно с незначительным снижением уровня Т-клеток в крови, фенотипические маркеры активации Т-клеток ($CD25$ и $HLA-DR$ антигены) не экспрессировались ни в крови, ни в спинномозговой жидкости [197].

Однако литературных данных по фенотипированию клеток СМЖ у детей недостаточно. Tabata N. et al. описали увеличение удельного веса $CD4^+$ клеток в острой фазе и $CD8^+$ клеток в фазе реконвалесценции асептического менингита у детей [349]. Häusler M. et al. проанализировали распределение $CD4^+$ и $CD8^+$ -клеток, В-клеток, NK, $HLA-DR^+$ и Т-клеток памяти в ликворе у детей без первичных воспалительных заболеваний ЦНС, и у детей с заболеваниями ЦНС неясной этиологии [229]. При этом не было установлено существенных различий в обеих группах. Тем не менее, они рекомендовали проточную цитометрию для оценки лимфоцитов в ЦСЖ у детей с воспалительными или необычными процессами в ЦНС.

Значительный интерес представляют работы по фенотипированию лимфоцитов ликвора у детей с энтеровирусными менингитами. Так, исследование, проведенное Matsubara T. et al. позволило определить, что в острую стадию ЕСНО-менингита в спинномозговой жидкости увеличивается количество макрофагов наряду с активированными $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитами. Поскольку соотношение $CD4/CD8$ коррелировало с возрастом больных, было высказано предположение, что $CD8$ -лимфоциты могут играть более важную роль в интратекальном иммунном ответе у детей раннего возраста [295]. Изучение ликвора у 12 детей с поствакцинальным менингитом (после вакцинации MMR вакциной) и 11 детей с энтеровирусными менингитами выявило, что процентные содержания Т-лимфоцитов (66,7-87,6%), $CD4^+$ -, $CD8^+$ -клеток (38,7-50,0% и 20,3-34,8% соответственно) и моноцитов (8,0-18,0%) в спинномозговой жидкости пациентов из двух групп существенно не различались. Но у детей с поствакцинальным менингитом преобладали $CD4^+$ клетки памяти [300].

Одной из нерешенных задач в диагностическом применении проточной цитометрии спинномозговой жидкости у детей является отсутствие нормативных показателей из-за очевидных этических вопросов. Литературные данные по проточной цитометрии спинномозговой жидкости у детей при нейроинфекционном процессе единичны.

Собственная иммунная система головного мозга организуется клетками микроглии. Среди многих молекул клетки микроглии вырабатывают хемоаттрактанты и их рецепторы (CCL2, -3, -4, CX3CL1, CC3CR1) и несут адгезивные молекулы CD18, а также Fc γ R и MHC. При острой инфекции ЦНС хемокины способствуют повышению уровня лимфоцитов [145, 166, 283, 302].

Наличие гематоэнцефалического барьера лимитирует доступ многих компонентов иммунной системы к паренхиме мозга, он не является строго непроницаемым для клеток и цитокинов и осуществляемый ими надзор за состоянием мозга служит важным механизмом его защиты [192, 334]. Увеличение проницаемости ГЭБ отмечается при многих инфекциях центральной нервной системы, в том числе при менингите. Это способствует воспалению и повреждению головного мозга, в том числе развитию сосудистого отека мозга. Экспериментальные модели менингита показали, что инъекции TNF α , IL1 в интратекальное пространство способствовали быстрому увеличению проницаемости ГЭБ и следующему за ним вазогенному отеку мозга [290, 324, 325, 361]. С исследованиях на крысах эндовентрикулярное введение TNF α приводило к увеличению числа лейкоцитов в спинномозговой жидкости и повышению уровня меченого альбумина и концентрации белка, указывая на нарушение гематоэнцефалического барьера [290, 370].

Современные исследования, направленные на изучение патогенеза, диагностической и терапевтической тактики менингитов, включают определение ряда цитокинов не только в крови, но и цереброспинальной жидкости больных.

При многих инфекциях ЦНС наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL1 α , IL1 β , TNF, IL6 и IL12), таблица 1.2.1. Вирусные нуклеиновые кислоты служат триггером для продукции IFN α/β , пу-

тем активации TLRs и RLNs клеток микроглии и астроцитов [314, 350, 372].

Таблица 1.2.1 – Сравнительная таблица уровней цитокинов в СМЖ

Цито-кин	Вирусный менингит, pg/ml	Бактериальный менингит, pg/ml	Автор, год	Примечание
IL1 β	48 $\pm$ 11		Ramilo O., et al., 2009 г., [175]	
IL1 β	42,1 $\pm$ 94,5		Handa S. 1992 г., [226]	<0,3, без менингита
IL1 β	4,4 $\pm$ 1,4		Tang R. B., et al., 1997 г., [260]	2,4 $\pm$ 7,7, pg/ml без менингита
IL2	12,2 $\pm$ 345,9		Nagafuchi M., et al., 2006 г., [103]	
IL6	12,9 $\pm$ 10,2	45,2 $\pm$ 50,0	Hsieh C.-C., et al., 2009 г., [143]	6,5 $\pm$ 7,8 pg/ml, без менингита
IL6	372,7 $\pm$ 518,7		Nagafuchi M., et al., 2006 г., [103]	4,7 $\pm$ 1,5 pg/ml без менингита
IL6	2417 $\pm$ 2713		Dalal I., et al., 2003 г., [168]	28 $\pm$ 20 pg/ml здоровые
IL6	log 2,48 $\pm$ 0,55		Sato M., et al., 2003 г., [167]	log 1,80 $\pm$ 1,00 pg/ml дети с пцр+, но без плеоцитоза
IL8	log 3,12 $\pm$ 0,52			log 2,21 $\pm$ 0,87 pg/ml дети с пцр+, но без плеоцитоза
IL8	144,2 $\pm$ 85,6		Handa S. 1992 г., [226]	82,1 $\pm$ 89,6, pg/ml
IL8	130 [54-321]	16,8 [4,8-33,2]	Holub M., et al., 2007 г., [156]	<20 Здоровые
IL12	22,9 $\pm$ 10,8	69,8 $\pm$ 67,1	Hsieh C.-C., et al., 2009 г., [143]	15,3 $\pm$ 11,2 pg/ml, без менингита
IL18	21,7 $\pm$ 2,62		Протасеня И. И., 2010 г., [64]	10,4 $\pm$ 1,55, без менингита
IFN α	36,9 $\pm$ 5,6		Панина О.А., 2005 г., [55]	0, без менингита
INF α	21,9 $\pm$ 2,84		Протасеня И. И., 2010 г., [64]	0,10 $\pm$ 0,05, без менингита
IFN γ	36 $\pm$ 38,		Dalal I., et al., 2003 г., [168]	4,8 $\pm$ 0,9, pg/ml без менингита
IFN γ	37,9 $\pm$ 48,8,		Tang R. B., et al., 1997 г., [260]	17,5 $\pm$ 29,7, pg/ml
IFN γ	784,1 $\pm$ 1,613		Nagafuchi M., et al., 2006 г., [103]	7,6 $\pm$ 0,7 pg/ml без менингита
IFN γ	log 1,80 $\pm$ 0,39		Sato M., et al., 2003 г., [167]	
INF γ	42,1 $\pm$ 3,06		Протасеня И. И., 2010 г., [64]	56,6 $\pm$ 3,15, без менингита
TGF- β 1	log 0,43 $\pm$ 0,48		Sato M., et al., 2003 г., [167]	
TNF α	2,03 [0,00–5,57]		Конькова-Рейдман А.Б., 2012 г., [33]	

Продолжение таблицы 1.2.2

Цито-кин	Вирусный менингит, pg/ml	Бактериальный менингит, pg/ml	Автор, год	Примечание
TNF α	<10,0		Handa S. 1992 г., [226]	<10,0, без менингита
TNF α	< 20	245 [20-4978]	Holub M., et al., 2007 г., [156]	< 20, без менингита
IL4	18,2-39,3		Stoeck K., et al., 2005 г., [262]	3,7-14,4, без менингита
IL4	17,4 $\pm$ 1,33		Протасеня И. И., 2010 г., [64]	
IL10	27,9 $\pm$ 47		Sato M., et al., 2003 г., [167]	

Первая линия защиты против вирусов, в том числе и в ЦНС обеспечивается IFN α/β , о чем свидетельствуют корреляции между уровнем вирусной нагрузки и летальным исходом у мышей при недостаточности IFN α/β рецепторов [154, 331, 372, 373].

Фактор некроза опухоли, IL1 β и IL6 продуцируются в ЦНС и являются мощными индукторами острой фазы воспаления [98, 183, 355]. Эти цитокины могут активировать секрецию в ЦНС других цитокинов, влияющих на проницаемость ГЭБ [188, 198, 325]. Интерлейкин 6, активируя эндотелиальные молекулы адгезии в ЦНС и активность матриксных металлопротеаз-9, способствует миграции клеток через ГЭБ [267]. Длительная репликация вируса, как правило, связана с увеличением уровня IL6 и TNF α в ликворе [123, 373]. Возможно, TNF α не имеет прямого противовирусного эффекта [222], но играет роль в усилении проницаемости ГЭБ [366]. Провоспалительные цитокины могут привлекать лейкоциты/нейтрофилы [374]. После этого нарастает уровень противовоспалительных цитокинов, включая IL10 [175, 264, 356], которые выделяются вскоре после снижения уровня провоспалительных цитокинов.

IL1 β , преобладающая форма интерлейкина-1, в центральной нервной системе может присутствовать не только после локального синтеза астроцитами или микроглией, но и после транспортировки из периферической крови в ЦСЖ [243]. При асептическом менингите у 86% пациентов IL1 β определяется в цереброспинальной жидкости, при этом имеется существенная корреляция ме-

жду концентрацией IL1 β и уровнем лейкоцитов в ликворе [175]. Напротив, в другом исследовании, IL1 β определялся в спинномозговой жидкости только у 23% пациентов с асептическим менингитом, при это не было установлено корреляции между концентрацией IL1 β и плеоцитозом [260]. При вирусных менингитах уровень провоспалительных цитокинов, в частности TNF α и IL1, ниже, чем при бактериальных менингитах [141, 260].

Многие исследователи отмечают при вирусном менингите относительно высокие концентрации IL6, IL8 и IFN γ в ЦСЖ [141, 175, 284, 358]. Другие же работы опровергают эти данные: уровень IL-6 при вирусном менингите аналогичен таковому при бактериальном менингите [112, 234, 144]. Perrella O. et al. [142] сообщили, что при бактериальном менингите уровень IL6 в ликворе был выше, чем при асептическом менингите. Larsen C. S. et al. [284] и Houssiau F. A. et al. [189] не обнаружили существенных различий в спинномозговой жидкости по содержанию IL6 и IL2 при бактериальном и асептическом менингитах.

При стволовом энцефалите, вызванном EV71, уровни IL6 и IFN γ коррелировали с тяжестью заболевания, а при ЕСНО-менингите наблюдался высокий уровень IL1 β и низкий – IFN γ [101]. Напротив, имеются данные, что концентрация интерферона-гамма положительно коррелирует с уровнем плеоцитоза и отрицательно – с продолжительностью асептического менингита [259].

Содержание IL8 в ликворе связано с уровнем нейтрофильного плеоцитоза при вирусном, но не при бактериальном, менингите [244, 326]. Этот цитокин может служить хемоаттрактантом для гранулоцитов в том случае, если другие хемотаксические стимулы (например, TNF α и липосахарид) отсутствуют или имеются только в низких концентрациях.

IL18 является важным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, регулятором клеточного и гуморального иммунитета [112, 178]. Интерлейкин 18 совместно с интерлейкином 12, стимулируют продукцию гамма-интерферона в Т-хелперах 1 типа [152].

При остром воспалительном процессе центральной нервной системы IL18 может активировать микроглию и влиять на проницаемость ГЭБ [212, 257, 270,

322]. Тот факт, что после очаговой ишемии в головном мозге крыс IL1 β определяется через четыре часа, а IL18 – гораздо позже, свидетельствует о разной роли этих интерлейкинов в регуляции глиальных функций [269].

Противовоспалительные цитокины IL10 и TGF- β в спинномозговой жидкости пациентов с вирусным менингитом, способствуют умеренной степени воспаления при этом заболевании [201, 264]. Эти цитокины можно рассматривать как противовоспалительные цитокины, которые мощно подавляют как врожденные, так и Т-клеточные механизмы иммунного ответа.

Высокие концентрации цитокинов в ЦСЖ при менингите наряду с их низкими концентрациями или отсутствием в плазме крови, позволяют предположить, что цитокины производятся локально [125, 371, 370]. В этой связи, было показано, что мыши, зараженные вирусом японского энцефалита, синтезировали IL18 и IL1 β клетками микроглии и астроглии [270]. Кроме того, цитокины могут проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер с помощью специальных транспортных систем [118, 169].

Таким образом, цитокины играют первостепенную роль в иммунном ответе ЦНС на вирусную инфекцию, кроме того они являются посредниками в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, индуцируют каскад реакций, влияющих на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Уровни провоспалительных цитокинов повышаются в разной степени при менингитах бактериальной или вирусной этиологии. Но большинство исследований, касающихся серозного менингита, были проведены без учета этиологического фактора или при вирусной патологии смешанного характера, при этом часть работ была опытного плана, в возрастном аспекте – это взрослые пациенты, полученные данные нередко противоречивы. Трансформация отдельных про- и противовоспалительных цитокинов при нейроинфекциях достаточно широко освещена в литературе но, тем не менее, невелико число публикаций, касающихся одновременного изучения основных провоспалительных цитокинов. Публикации, касающиеся комплексного изучения системного и локального

цитокинового статуса у детей при нейроинфекциях, а в частности при энтеровирусных менингитах – единичны.

1.3. Взаимосвязь эндокринной и иммунной систем при вирусных нейроинфекциях

Двунаправленная регуляторная взаимосвязь эндокринной системы и иммунной системы хорошо известна и именуется обычно как иммунноэндокринная ось. Наиболее явственно она проявляется при стрессе и болезни [170, 381, 382].

Ганс Селье в 1930-х открыл противовоспалительные эффекты глюкокортикостероидов (ГК). На клеточном уровне ГК могут подавлять как врожденный так и адаптивный иммунные ответы. ГК подавляют пролиферацию лимфоцитов, индуцируют апоптоз в базофилах и эозинофилах, приводят к перераспределению Т-клеток [216].

ГК также могут сдерживать созревание дендритных клеток, являющихся антиген-представляющими клетками адаптивной иммунной системы. Кроме того, ГКС могут вызывать Т-клеточный апоптоз и ориентировать ответ с Th 1 на Th 2 фенотип. На молекулярном уровне ГК ограничивают возможности взаимодействия с незрелыми Т-клетками путем ингибирования экспрессии МНС II. ГК ингибируют экспрессию различных хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов (например, ИЛ1 β , IL6, TNF α), одновременно усиливая экспрессию противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ10, TGF β) [203].

Кроме того, ГК увеличивают выработку молекул-антагонистов, таких как IL1R2 и IL1Ra, что приводит к снижению IL1 сигнализации [333], хотя последнее утверждение является спорным [274].

Как уже отмечалось, ГК оказывают глубокое негативное воздействие на количество циркулирующих лейкоцитов и могут индуцировать апоптоз [216]. Однако при более пристальном исследовании оказалось, что миграция нейтрофилов и выживаемость повышается за счет ГК [158, 286]. Эффект истощения циркулирующих лейкоцитов под влиянием ГК был описан метафорически как отправка солдат на фронт, а не в казармы [359].

ГК могут увеличивать экспрессию соответствующих рецепторов провоспалительных цитокинов. Это означает, что при низких уровнях ГК, цитокины имеются в избытке, но их рецепторы и сигнализация невысокие. И, наоборот, при высоких уровнях ГК, рецепторы имеются в избытке, но цитокиновая сигнализация подавляется [299]. Это наблюдение показывает функциональное значение пролиферативного эффекта IL2 на Т-клетки: глюкокортикоиды угнетают продукцию IL2, но при этом ускоряют экспрессию IL2 рецепторов. Результатом является то, что при остром стрессе ГК повышают Т-клеточную пролиферацию путем активации сигнала через его рецептор [215, 321]. Некоторые авторы предполагают, что эффекты ГК на цитокиновую сигнализацию могут служить для оптимизации конечной точки воспаления [383].

Провоспалительные цитокины являются также потенциальными индукторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, некоторые исследователи предполагают, что высвобождение глюкокортикоидов может иметь негативное значение для предупреждения чрезмерной воспалительной реакции [298].

Таким образом, базальные уровни ГК и физиологическая реакция на острый стресс являются противовоспалительными и уменьшают активность цитотоксических реакций в ЦНС.

Время экспозиции ГК по отношению к иммунной системе имеет дополнительное значение в их действии. Введение ГК до воспаления сопровождается увеличением продукции цитокинов, так, применение ГК за двенадцать часов до стимуляции ЛПС приводило к увеличению NF κ B-сигнализации и продукции IL6, TNF α , NO в макрофагах мыши [213]. Такой же эффект наблюдался у человека – воздействие ГК с двенадцатичасовым интервалом до стимуляции LPS приводило к увеличению уровня TNF α и IL6 в плазме [214].

Имеется ряд обстоятельств, где ГК не имеют противовоспалительных свойств. Например, дексаметазон не в состоянии ограничить воспалительный процесс при туберкулезном менингите, хотя его применение способствует улучшению прогноза [354], и не способен уменьшить цитотоксический отек по-

сле ишемии головного мозга [206], парадоксальное ухудшение наблюдается, когда ГК используют после черепно-мозговой травмы [186]. Показано, что на поздних стадиях болезни Альцгеймера имеет эффект пролонгированное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, а долгосрочное использование ГК не приносит положительного результата [96].

В этом разделе литературного обзора показано, что уже не логично рассматривать глюкокортикоиды только в контексте универсального противовоспалительного орудия.

Инфекционные заболевания центральной нервной системы могут влиять на эндокринную систему, ранее описывалось изменение секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной системы при туберкулезном менингите [228, 245, 311], остром вирусном менингоэнцефалите, вызванном Коксаки В5 [225], гриппе и герпетическом менингоэнцефалите [281, 318] и других вирусных нейроинфекциях [249, 288].

Резонно предположить, что частота и характер гормонального дефицита при острых инфекционных менингоэнцефалитах могут варьировать в зависимости от вида возбудителя, локализации поражения головного мозга, а также от тяжести заболевания. Изменения гормонального фона могут быть временными, рецидивирующими или постоянными [266, 288]. Болезни различной степени тяжести приводят к стрессовой реакции, которая в основном проявляется увеличением уровня кортизола [149, 157, 342]. Показано, что при асептическом менингите провоспалительный потенциал в ЦНС осуществляется при воздействии кортизола [259], в данном исследовании средний уровень кортизола в сыворотке крови не превышал 17 (13-28) нм/л. У детей при серозных менингитах уровень кортизола составляет 319 ± 159 нг/дл [339], по данным Козловой С. Н. высокие значения гормона (800 ± 189 нмоль/л) встречаются у 78,5% пациентов с энтеровирусным менингитом [81].

Dhanwal D. K. et al. описывают дисфункцию гипоталамо-гипофизарной оси у 31,25% больных с острыми вирусными нейроинфекциями [246], при этом недостаточность кортизола наблюдалась у 42,7% больных. Обычно увеличение

уровня стрессовых гормонов связывают с тяжелыми менингоэнцефалитами преимущественно бактериальной этиологии [102, 210, 339], объясняя тем, что цитокины продуцируются в большом количестве и отвечают за активацию коры надпочечников и выработку кортизола, несмотря на относительно низкий уровень АКТГ в крови. Но некоторые исследователи считают, что гипоталамо-гипофизарная недостаточность может развиваться при нетяжелых инфекционных заболеваниях центральной нервной системы [248].

Изменения тиреоидного статуса при менингите встречается у 44% взрослых пациентов [315]. Противоположные данные приводит Dhanwal D. et al.: при остром нейроинфекционном процессе средний уровень ТТГ составил $4,02 \pm 0,89$ мкМЕ/л, сТ3 – $4,71 \pm 0,91$ пмоль/л, сТ4 – $16,61 \pm 3,92$ пмоль/л, при этом концентрация ТТГ превышала нормативные данные у 3%, сТ3 – не отличалась от здоровых лиц, показатель сТ4 был снижен у 3% пациентов [247]. Оценивая уровень гормонов щитовидной железы у детей, Козлова С. Н. не отмечает достоверных различий между здоровыми детьми и пациентами с энтеровирусными менингитами, хотя и описывает тенденцию к снижению сТ3 на фоне неизменных показателей сТ4 ($t=1,9$, $p>0,05$) [81].

В более поздних работах показано, что у детей при вирусном менингите (паротитной и энтеровирусной этиологии) уровень ТТГ составляет $1,13 \pm 1,05$ мкМЕ/мл, сТ3 – $4,41 \pm 1,15$ пмоль/л, сТ4 – $13,42 \pm 2,82$ пмоль/л [347]. Аникеева Н. А. в результате обследования 82 детей с острыми нейроинфекциями (из них 20 детей с серозными менингитами неустановленной этиологии) выявила, что функциональное состояние щитовидной железы характеризуется однонаправленным транзиторным снижением тиреоидных гормонов и ТТГ на высоте инфекционного токсикоза, при нарастании тяжести состояния и выраженности синдрома эндогенной интоксикации снижаются уровни тиреоидных гормонов и ТТГ [5].

Имеется мнение, что однонаправленные изменения с тенденцией к снижению уровней ТТГ и тиреоидных гормонов, вероятно, объясняются угнетени-

ем активности гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси в условиях инфекционного стресса, с целью ограничения катаболизма [5, 312].

Снижение концентраций сТ3 и сТ4 объясняется как нарушением связывающей функции транспортных белков, так и уменьшением продукции тироксина щитовидной железой [99, 312]. Единственное, в чем согласны многие авторы в том, что пока нет четких доказательств пользы от заместительной терапии гормонами щитовидной железы в период острой инфекции [5, 135, 312, 315].

Таким образом, современные данные показывают, что роль гормонов при менингитах неоднозначна, свой вклад вносит и цитокиновая регуляция иммунного ответа. Функциональное состояние врожденного и адаптивного иммунитета в контексте взаимодействия с гормонами при вирусных менингитах у детей нуждается в дальнейшем исследовании. На настоящем этапе недостаточно изучена взаимосвязь тиреоидного статуса с объективными критериями системного воспаления у детей.

1.4. Противовирусная и иммуотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей

Стратегический подход для разработки противовирусных препаратов ориентирован на конкретные стадии в репликации энтеровирусов. *Противовирусные препараты, действующие на вирусный капсид.* Pleconaril (VP 63843 – 3- 13,5-диметил-4-[(3-метил-5-изоксазалил) пропил-1] фенил]-5-(трифлуорометил)-1,2,4-оксадиазол) встраивается в гидрофобный участок белка капсида VP1 и нарушает репликацию и раздевание EV [100, 187]. Плеконарил угнетает репликацию 50% всех клинических изолятов при концентрации $\leq 0,03$ мкм [100]. Эффективность препарата оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 607 пациентов в возрасте старше 14 лет и 20 детей раннего возраста, которым назначался плеконарил 600-1200 мг/сут. или (2,5-5,0 мг/кг/сут. у детей) в течение 7 дней, выявлено сокращение длительности общемозговых симптомов [182, 301, 340, 329]. В 2002 году FDA отклонил санкцию на разрешение применения препарата плеконарил (Пиковир) компании ViroPharma для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, вызванных пикорнавирусами у взрослых [цит. по 80]. Между тем, допускается использование плеконарила для лечения жизнеугрожающих энтеровирусных инфекций у детей [329]. Кроме того препарат эффективен в отношении носителей полиовируса у лиц с дефектами антителообразования [307]. В 2007 году компания Schering-Plough, по лицензии ViroPharma завершила II фазу клинических испытаний назального спрея плеконарила при риновирусной инфекции. Несмотря на ингибирование репликации вируса не выявлено его клинического преимущества [337].

Ингибирование вирусных протеаз. Белки 2A и 3C являются протеазами пикорнавирусов и необходимы для вирусной сборки полипротеина. Соединение AG7088 (rupintrivir) является наиболее удачным ингибитором 3C протеазы [344], так как демонстрирует противовирусный эффект в отношении пикорнавирусов, в том числе CVA21, CVB3, ECHO11 и EV70 [153], но клинические разработки препарата были прерваны [337].

Противовирусные средства, угнетающие репликацию РНК. Enviroxime in vitro снижает титр вируса EV70 и CVA24 в два раза. В серии клинических испытаний Enviroxime выявлены побочный эффект в виде рвоты и низкая биодоступность при приеме внутрь [352, 368]. Valopicitabine оказался результативен в отношении всех трех штаммов полиовируса [319]. DTriP-22 действует как ингибитор EV71 полимеразы. DTriP-22 также показал широкий спектр противовирусной активности в отношении других пикорнавирусов [306].

Таким образом, этиотропная терапия энтеровирусных инфекций на сегодняшний день не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует. В связи с этим возникает вопрос о поиске эффективных и безопасных препаратов для лечения энтеровирусного менингита у детей. Перспективной новой стратегией ингибирования вирусов является применение РНК-интерференции (RNAi). Это эволюционный механизм подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [335]. Эта группа препаратов находится в стадии экспериментальных работ.

Антивирусный эффект интерферонов (IFN) осуществляется за счет ингибирования практически любой стадии вирусного цикла, включая проникновение в клетку вирусной частицы, стабильность RNA, инициирование транскрипции, созревание, сборку и высвобождение вирусных частиц из клетки [126, 338, 351]. В настоящее время ряд препаратов (реаферон, реаферон-ЕС-липид, реалдерон, роферон А) используют с противовирусной, иммуномодулирующей целью [82] при острых вирусных нейроинфекциях [29, 64, 173, 191, 233, 261, 282, 364]. Однако препараты вводятся парентерально, чаще всего в высоких дозах, при этом наблюдаются побочные эффекты (гриппоподобный синдром, снижение порога судорожной готовности и др.), исследователи не исключают развития антипролиферативного эффекта, который может быть полезен при лечении опухолей [10, 224]. В педиатрии применяется комплексный препарат «Виферон», характеризующийся простым способом введения, сниженной дозой интерферона и отсутствием побочных эффектов,

связанных с парентеральным применением препаратов интерферона [15, 21, 35, 43, 47, 53, 54].

Имеются единичные публикации о применении виферона при серозных менингитах у детей. Так, Кокорева С. П. и соавт., проанализировав результаты применения данного препарата у 33 детей с серозным менингитом, отметили, что при его назначении в первые дни заболевания совместно с базисной терапией клиническое улучшение наблюдалось уже через 1-2 суток после начала терапии, достоверно раньше отмечалось купирование головной боли, рвоты, судорог. Нормализация клеточного состава ликвора в этой группе наступала на 10-14 день, в контрольной – на 15-18 день болезни. При использовании виферона количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток и уровень IgM достоверно повышались, в группе контроля к периоду клинической реконвалесценции сохранялся дисбаланс иммунной системы [31].

Другие данные, полученные в ходе аналогичного по дизайну исследования, приводит Протасеня И. И.: направленность и эффективность виферона и циклоферона при энтеровирусных менингитах у детей одинаковы [64]. По мнению других авторов [70] клиническая эффективность виферона при энтеровирусных менингитах у детей отсутствует.

Препараты рекомбинантных интерферонов, используемые для лечения острых инфекционных процессов, содержат лишь I тип интерферона (IFN α), в этой связи перспективным направлением является использование индукторов синтеза эндогенного интерферона [34]. Применение этих препаратов способствует выработке собственных, не обладающих антигенностью интерферонов, синтез которых находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Индукторы интерферона имеют недостатки: в отдельных случаях их применение не сопровождается синтезом эндогенного продукта вследствие гипореактивности, образование устойчивых комплексов с ДНК, невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера ларифаном и ридостином [17, 67].

Циклоферон (метилглюкамина акридонацетат) вызывает образование α , β , γ интерферонов в организме. Клиническая эффективность 12,5% раствора циклоферона составляет при гриппе 60-85%, герпетической инфекции – 67-92%, вирусных гепатитах – 40-90%, менингеальной форме клещевого энцефалита – 56-75% [67, 78, 79, 87]. Паниной О. А. показано, что включение циклоферона в состав комплексной терапии серозных менингитов приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, стимулирует Т-клеточный иммунный ответ у 20-50% пациентов, способствует повышению IFN α и активации местных защитных реакций [86, 87]. По данным Михайловой Е. В. и Еремеевой И. Г. включение в комплексную терапию циклоферона в дозе 10 мг/кг/сут. при ЭВМ у детей по схеме: 1,2,4,6,8,11,14-е дни терапии способствовало купированию лихорадки, цефалгии и менингеального синдрома в более короткие сроки [46].

Низкомолекулярный индуктор интерферона – Амиксин, относящийся к классу флуоренов, по интенсивности и продолжительности действия проявляет лучшие качества: «выработка» позднего интерферона, время максимального ответа 10–18 часов. Через 12-18 часов после приема препарата отмечается пик (60-120 МЕ/мл) накопления интерферона в крови, а к 72 часам интерферон полностью исчезает из кровотока, в лейкоцитах человека индуцированный интерферон не превышает 120 МЕ/мл [9, 18, 279, 343]. Применение амиксина для лечения детей 7-12 лет с энтеровирусным менингитом по схеме: 60 мг в сутки (старше 12 лет – 125 мг/сут.) однократно ежедневно в течение 7 дней, затем через день в течение 5 дней, приводило к сокращению сроков инфекционного токсикоза с 4,2 до 3,4 дней ($p < 0,05$), но не оказывало значительного влияния на общемозговые и менингеальные симптомы [19].

В условиях эксперимента показано, что при пероральном введении амиксина непропорционально снижается биологическая доступность в головном мозге, данный факт позволяет предположить нецелесообразность перорального введения при лечении нейроинфекций [75].

Анаферон (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия) – принадлежит к новому классу лекарственных препаратов, созданных на основе сверхмалых доз антител к IFN γ человека. Одним из основных механизмов действия анаферона является регуляция эндогенных интерферонов, препарат индуцирует спонтанную и митоген-стимулированную продукцию интерферонов I и II типов уже в первые сутки после начала приема [3]. В более поздних исследованиях выявлены рецепторы-мишени препарата: рецептор IFN γ , сигма-1 рецептор и альфа рецептор хемокинов 4 типа (CXCR4); показано, что анаферон детский повышает эффективность взаимодействия IFN- γ со своим рецептором. Обнаружено, что препарат проявляет свойства антагониста CXCR4 рецептора хемокинов человека, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и участвует в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [77]. Согласно данным вирусологического обследования больных детей, анаферон детский оказался эффективным при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), а также в случае микст-инфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [4, 49, 50, 51, 52, 57, 65, 88, 95]. Анаферон детский показал эффективность в профилактике арбовирусных нейроинфекций: в основной группе не было зарегистрировано заболеваний клещевым энцефалитом, в группе сравнения – 15% детей заболели клещевым энцефалитом. При изучении интерферогенеза у детей на фоне анаферона детского установлено достоверное увеличение уровня IFN γ с $1,6 \pm 0,05$ до $30,6 \pm 0,12$ МЕ/мл. В группе сравнения существенной динамики интерферогенеза не наблюдалось [48].

Учитывая важность механизмов врожденного иммунитета для последующего ответа на инфекционные агенты, был разработан препарат «Полиоксидоний» – сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромид с молекулярной массой 80 кДа [60]. Полиоксидоний действует на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [58, 60].

Положительный клинический эффект был выявлен при назначении препарата у детей с патологией лимфоглоточного кольца (интраназально в дозе 0,15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 10 дней) [45], рецидивирующим обструктивным бронхитом (в/м в дозе 0,1 мг/кг один раз в сутки с интервалом в 2-3 дня, курс – 5 инъекций) [37, 89], атопическими процессами [62]. Помимо иммуномодулирующего полиоксидоний обладает выраженным детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом [62].

Имеются единичные сообщения о применении других препаратов, обладающих противовирусной активностью, при ЭВМ у детей: использование препарата «Арбидол» (в возрастной дозировке 4 раза в сутки в течение 7 дней, затем в разовой дозировке – 2 раза в неделю до выписки из стационара) в составе комплексной терапии способствует сокращению неврологической симптоматики на 1,22 суток, нормализации лабораторных показателей к 7-10-му дню госпитализации, более ранней санации ликвора – к $12,7 \pm 0,69$ дню госпитализации ($p < 0,05$ по сравнению с больными, получавшими только базовую терапию) [91].

Таким образом, противовирусная терапия энтеровирусных инфекций находится на стадии экспериментальных разработок. Существует многообразие мнений относительно эффективности и рекомендуемых схем назначения того или иного средства из арсенала широко применяемой при серозных менингитах у детей иммуностропной терапии.

РЕЗЮМЕ.

Согласно обзору литературы, энтеровирусные менингиты широко распространены во всем мире. Актуальность проблемы энтеровирусной инфекции обусловлена следующим: множество серотипов энтеровирусов (более 90); высокая способность их к мутации; широкое распространение в природе; длительное вирусоносительство, отсутствие средств специфической профилактики и четких рекомендаций по этиотропной противовирусной терапии. Энтеровирусы могут вызывать более 20 клинических синдромов. Обычно

различные серотипы энтеровирусов могут вызывать сходные клинические проявления. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией у детей первого месяца жизни может достигать 12,8%, при этом в 79% ЭВИ протекает бессимптомно. В структуре нейроинфекций энтеровирусные менингиты занимают до 95%. Основными возбудителями являются вирусы группы Коксаки и ЕСНО. Симптомкомплекс менингеальной формы ЭВИ включал: проявления инфекционного токсикоза, лихорадку на фоне менингеального синдрома и общемозговых симптомов. Различия в клинической картине и данных цитологического исследования ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции могут быть определены многообразием серовариантов EV, возрастными особенностями и, очевидно, состоянием иммунной системы, что требует дальнейшего изучения.

Энтеровирусы являются значимыми патогенами для человека и их взаимодействие с врожденной и адаптивной иммунной системой представляет особый научно-практический интерес. На протяжении многих лет исследования были сосредоточены на изучении адаптивного иммунного ответа, о чем свидетельствуют многочисленные исследования антител и Т-клеток, которые являются краеугольным камнем приобретенного и поствакцинального иммунитета. Тем не менее, за последнее десятилетие важность врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию становится все более очевидной. Значение макрофагов при вирусных инфекциях определяется их функциональным состоянием, роль нейтрофилов и функциональное состояние натуральных киллеров при энтеровирусных менингитах у детей не исследованы.

Немаловажно для иммунопатогенеза нейроинфекционного процесса изучение цитокинового статуса спинномозговой жидкости, поскольку мозг традиционно рассматривался как «забарьерный орган», недоступный иммунной системе вследствие наличия гематоэнцефалического барьера. Исследования цереброспинальной жидкости методом проточной цитометрии при нейроинфекционном процессе у детей в доступной нам литературе представлены в ограниченном объеме. Функциональное состояние врожденного и адаптивного иммунитета в контексте взаимодействия с

гормонами при вирусных менингитах у детей нуждается в дальнейшем изучении.

Этиотропная терапия энтеровирусных инфекций на сегодняшний день не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует. В отношении широко применяемой при серозных менингитах у детей иммуностропной терапии (интерфероны, индукторы интерферонов, препараты, воздействующие на макрофагальное звено) существует многообразие мнений, касающихся эффективности того или иного средства, рекомендуемых схем терапии. Дальнейшее изучение этого вопроса на основе понимания иммунопатогенеза менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей является важной проблемой, этот вопрос подлежит дальнейшему изучению, что стало целью нашей работы.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2004-2009 гг. на базе детского нейроинфекционного отделения МАУ «ГКБ № 40» (главный врач – Прудков А. И.).

Под наблюдением находилось 618 детей с диагнозом энтеровирусная инфекция, менингеальная форма, средней степени тяжести в возрасте от 3-х до 14 лет, из них от 3-х до 7 лет – 227 детей (36,7%), от 7 до 14 лет – 391 (63,3%) пациент. Среди заболевших преобладали мальчики – 63,8%. Распределение пациентов с учетом пола и возраста представлено в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Распределение больных энтеровирусной инфекцией по полу и возрасту

Возраст больных	Пол				Всего
	мальчики		девочки		
	абс.	%	абс.	%	
От 3-х до 7 лет	139	61,2	88	38,8	227
Старше 7 лет	255	65,2	136	34,8	391
Итого	394	63,8	224	36,2	618

Критериями постановки диагноза служили характерный клинический симптомокомплекс, наличие плеоцитоза в ЦСЖ и обнаружение РНК энтеровирусов с помощью ПЦР. Этиологический диагноз подтверждался вирусологическим и серологическим методами.

Из исследования были исключены пациенты с серозными менингитами с положительным или сомнительным результатом ИФА на клещевой энцефалит, болезнь Лайма, ВИЧ-инфекцию; с вторичными менингитами, энцефалитами; получившие иммуномодулирующие препараты до заболевания в течение 1-го месяца. В качестве группы сравнения был исследован системный иммунитет у детей с менингеальной формой клещевого энцефалита, n=20. Дизайн исследования изображен на рисунке 2.1.1.

Проспективное сравнительное исследование

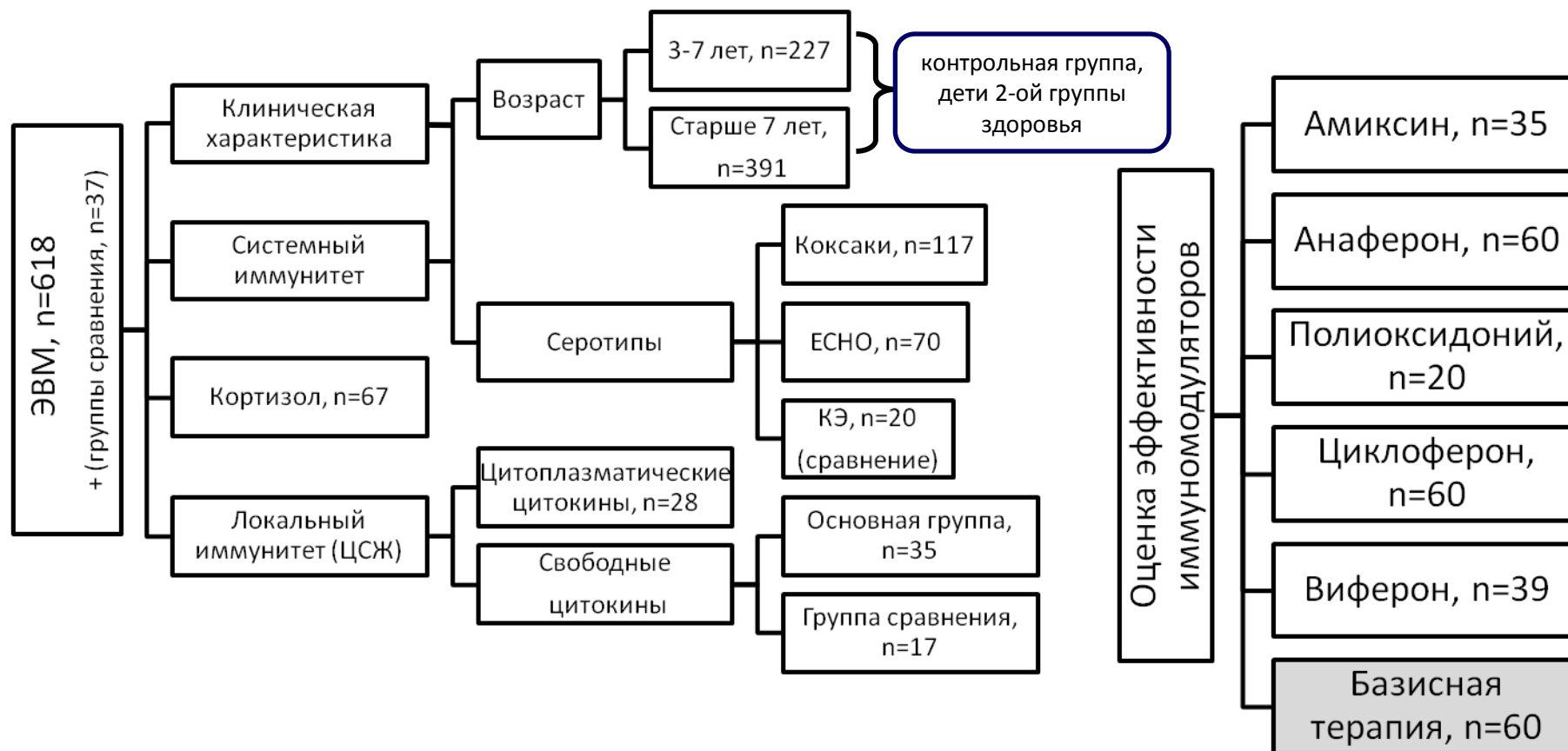


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования

Максимальное число заболеваний было зарегистрировано в летне-осенний период (июнь – 8% от общего числа заболевших, июль – 22 %, август – 33%, сентябрь – 24%, октябрь – 13%). В эпидемический процесс были вовлечены преимущественно дети школьного возраста (63,5%). Указание на факт купания в открытых водоемах Свердловской области отмечено у 161 (26,1%) пациента, в других регионах – 51 (8,3%); контактный путь инфицирования – 62 (10,0%); семейные очаги – 20 (3,2%); групповые вспышки – 215 (34,7%) больных, 2004 год, детский оздоровительный лагерь «Изумруд».

Согласно классификации, предложенной Казариным В. С. в 1964 г. [27] и соответствующей клинко-патогенетическому принципу А. А. Колтыпина, были выделены клинические формы ЭВИ – менингеальная, энтеровирусная экзантема, герпангина. Из них доминировала менингеальная форма у 93,9% пациентов, сочетание энтеровирусной экзантемы и менингеальной формы отмечено у 3,2%, герпангина + менингеальная форма – у 2,3%, герпангина + менингеальная форма + энтеровирусная экзантема – у 0,6%. По данным вирусологического исследования у 27,5% (170) больных изолированы вирусы Коксаки В и ЕСНО, составляя соответственно 44,1% и 45,9%, у 10% – вирус типировать не удалось (таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.2 – Выделение различных серотипов энтеровирусов у детей при менингеальной форме ЭВИ

Группа	Серотип	Положительный результат	
		абс.	%
Коксаки	KB 1	1	0,6
	KB 2	8	4,7
	KB3	16	9,4
	KB 4	15	8,8
	KB 5	35	20,6
ЕСНО	ЕСНО 6	3	1,8
	ЕСНО 7	7	4,1
	ЕСНО 9	3	1,8
	ЕСНО 11	17	10
	ЕСНО 14	1	0,6

Продолжение таблицы 2.1.2

Группа	Серотип	Положительный результат	
		абс.	%
ЕСНО	ЕСНО 17	1	0,6
	ЕСНО 24	1	0,6
	ЕСНО 30	45	26,4
ЦПА		17	10
ВСЕГО		170	

Преморбидный фон представлен в таблице 2.1.3, отягощенный соматический анамнез был отмечен у 38,8% пациентов: 1-е место занимала резидуальная неврологическая патология – 13,8% (резидуальная цереброорганическая недостаточность, гипертензионно-гидроцефальный синдром, пароксизмальные состояния, гипердинамическое расстройство детства: синдром дефицита внимания и гиперактивности); на 2-м месте – аллергические заболевания – 10,2% (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, лекарственная аллергия); на 3-м месте – частые острые респираторные заболевания – 7,3%, при этом данная патология встречалась в 3 раза чаще у дошкольников, чем у школьников (12,7% против 4,1% соответственно, $\chi^2=16,3$, $p=0,0001$); на 4-м месте – хроническая патология почек – 4,5%; на 5-м месте – хроническая патология желудочно-кишечного тракта – 4,5%. В целом, у дошкольников изменения преморбидного фона встречались чаще в 1,2 раза, чем у школьников (43,6% против 36,1%, $\chi^2=9,0$, $p=0,001$). При менингеальной форме ЭВИ у детей клиническая картина и исход заболевания не зависели от преморбидного фона.

Таблица 2.1.3 – Преморбидный фон у детей при менингеальной форме ЭВИ

Показатель	Дошкольники n=227	Школьники n=391	Всего n=618
Частые ОРЗ	12,7% (29)	4,1% (16)	7,3% (45)
Аллергические заболевания	8,4% (19)	11,3% (44)	10,2% (63)
Хр. патология ЖКТ	2,2% (5)	3,6% (14)	3,1% (19)
Хр. патология почек	3,5% (8)	5,1% (20)	4,5% (28)
Резидуальная неврологическая патология	16,7% (38)	12,0% (47)	13,8% (85)
ИТОГО	43,6% (99)	36,1% (141)	38,8% (240)

2.2 Лабораторные методы исследования

Проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, который включал вирусологическое исследование фекальных проб и носоглоточных смывов, парные сыворотки, ПЦР ликвора, общий анализ крови, ликвора. Исследования проводились на базе МБУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач – д.м.н., профессор Бейкин Я. Б.). Иммунологические исследования проводились на 1 – 7-й и 16 – 23-й день болезни (лаборатория клинической иммунологии, зав. – к.б.н. Лагерева Ю. Г.).

Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX»). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Количество иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 (Гриневич Ю. Л., 1981). Результаты оценивали в единицах экстинкции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного и стимулированного НСТ-теста (Демин А. А., 1981). Оценка поглотительной функции фагоцитов периферической крови человека (нейтрофилов и моноцитов) проводилась с помощью лазерной проточной цитометрии с использованием меченой ФИТЦ культуры *St.aureus* Cowan I; оценка бактерицидной функции фагоцитов периферической крови (завершенность фагоцитоза) – с помощью лазерной проточной цитометрии [39, 40, 63].

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в

присутствии брефельдина А при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 µg/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и РЕ-конъюгированных анти-IL2-, IL4-, IFNγ- и TNFα-антител («Caltag») [63].

Принимая во внимание, что в настоящее время недостатком комплексной оценки состояния здоровья детей является то обстоятельство, что при проведении профилактических осмотров не всегда удается четко отграничить функциональные нарушения здоровья (II группа здоровья) от хронических заболеваний (III группа здоровья), был получен патент на способ определения группы здоровья у детей по иммунологическим показателям. С учетом этих данных при ЭВМ было проведено сопоставление иммунологического статуса с показателями детей контрольной группы, имеющих вторую группу здоровья (Богданова Л. В., Бейкин Я. Б., 2010) [8, 85]. Иммунологические показатели у здоровых детей приведены в таблицах 2.2.1 и 2.2.2.

Таблица 2.2.1 – Показатели врожденного иммунитета у здоровых детей

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	3-7 лет, n= 70		Старше 7 лет, n=23	
	М	m	М	m
Лейкоциты	7,15	0,21	6,33	0,30
Гранулоциты	3,35	0,17	3,29	0,19
Моноциты	0,28	0,01	0,42	0,02
НСТсп, %	10,1	0,35	12,60	0,69
НСТст, %	18,3	0,71	23,38	1,62
БА, %	35	1,14	31,11	1,67
Аф моноцитов	0,23	0,01	0,34	0,02
АФ мон, %	82,7	1,14	81,47	2,30
АФ нейтрофилов	3,06	0,08	2,97	0,19
АФ ней, %	91,6	0,44	91,42	1,03
NK, CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	0,45	0,01	0,23	0,01
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,23	0,009	0,14	0,0100
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,02	0,0007	0,01	0,002

Таблица 2.2.2 – Показатели адаптивного иммунитета у здоровых детей

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	3-7 лет, n= 70		Старше 7 лет, n=23	
	М	m	М	m
Лимфоциты	3,52	0,1	2,47	0,14
CD 20 ⁺	0,54	0,02	0,36	0,02
Ig A	0,92	0,06	1,18	0,11
Ig M	1,30	0,07	1,07	0,10
Ig G	9,22	0,26	10,28	0,72
ЦИК	44,13	3,47	37,25	3,01
CD3 ⁺	2,37	0,07	1,77	0,10
CD4 ⁺	1,27	0,04	1,05	0,07
CD8 ⁺	0,91	0,04	0,61	0,04
CD3 ⁺ HLADR, %	1,01	0,01	1,92	0,37
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,59	0,03	0,52	0,03
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,03	0,006	0,09	0,006
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,47	0,03	0,22	0,010
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03	0,004	0,07	0,004
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,005	0,05	0,002
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,05	0,002
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,53	0,02	0,41	0,02
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,02	0,001	0,06	0,004
TNK, CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,10	0,15	2,61	0,01

Анализ преимущественной направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типа проведен с использованием индекса поляризации (ИП, Богданова Л.В., 2003), который рассчитывался по формуле [85]:

$$\text{ИП} = \frac{\text{CD3}^+\text{IFN}\gamma^+ - \text{CD3}^+\text{IL4}^+}{\text{CD3}^+\text{IL4}^+}$$

Положительные значения ИП свидетельствовали о преобладании клеточно-опосредованных механизмов в иммунном ответе, отрицательные значения указывали на ведущую роль гуморального звена иммунитета.

Коэффициент стимуляции (КС) CD3⁺ цитокинпродуцирующих клеток дает, по нашему мнению, представление о функциональной активности ИКК, об их способности отвечать на введение индуктора, характеризует резервные

возможности цитокинпродуцирующих клеток. КС определяли путем деления показателя стимулированных $CD3^+$ цитокинпродуцирующих клеток на величину показателя спонтанных $CD3^+$ цитокинпродуцирующих клеток [8, 85].

Таблица 2.2.3 – Коэффициент стимуляции $CD3^+$ цитокинпродуцирующих клеток у здоровых детей, Ме [Q25-Q75]

Коэффициент стимуляции	3-7 лет, n= 70	Старше 7 лет, n=23
$CD3^+TNF\alpha^+$	20,80 [16,40-36,00]	7,6 [4,54-12,90]
$CD3^+IL2^+$	22,80 [10,83-29,00]	5,7 [2,12-10,50]
$CD3^+IL4^+$	2,40 [1,00-3,20]	1,7 [0,56-2,50]
$CD3^+IFN\gamma^+$	27,60 [23,6-35,00]	10,2 [5,45-15,70]

Количественное определение концентрации цитокинов: интерлейкинов 1β , 2, 4, 6, 8, 18 ($IL1\beta$, $IL2$, $IL4$, $IL6$, $IL8$, $IL18$), интерферонов α и γ ($IFN\gamma$, $IFN\alpha$), фактора некроза опухоли α ($TNF\alpha$) в крови и цереброспинальной жидкости проводилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, для которого использовали набор реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск). Основным реагентом наборов явились моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Количественное определение концентрации цитокинов в ЦСЖ проведено у 52 пациентов, из них у 35 наблюдалась менингеальная форма ЭВИ (основная группа) и группу сравнения составили 17 детей, которым диагностическая пункция проводилась при симптомах внутричерепной гипертензии (диагноз нейроинфекционного процесса был исключен при отсутствии воспалительных изменений в ликворе и отрицательном исследовании на EV). Группы были сопоставимы по возрасту ($8\pm 1,5$ года), забор ликвора производился с июля по октябрь.

Содержание кортизола в сыворотке крови (лаборатория биохимии, зав. – к.б.н. Беляева С. В.) определено у 67 пациентов с ЭВМ на хемилюминесцентном анализаторе «ADVIA Centauer» фирмы Siemens на реагентах той же фирмы. Уровень кортизола в сыворотке крови у детей в острый период ЭВМ регистрировался в пределах референсных значений (референсный интервал

200,0-650,0 нмоль/л), у 12 детей (17,9%) он был выше 650,0 нмоль/л. В динамике показатели кортизола у всех пациентов не превышали верхней референсной границы.

Таблица 2.2.4 – Содержание кортизола в крови при энтеровирусном менингите у детей, Ме [Q25-Q75]

Возраст детей	Острый период	Период реконвалесценции	p
от 3 до 7 лет, n=23	514,67 [262,13-583,85]	419,26 [335,34-546,06]	>0,05
от 7 до 14 лет n=44	469,75 [357,62-590,94]	495,28 [414,91-569,79]	>0,05

Лабораторная диагностика энтеровирусной инфекции осуществлялась вирусологическим и серологическим методами (лаборатория вирусологии, зав. – Оленькова О. М.), согласно МУ 3.1.1.2130-06 «Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания (МУ)». Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 9 сентября 2006 г [93].

Для этиологической верификации ЭВИ использовано обнаружение РНК вируса в ликворе методом полимеразной цепной реакции. Выделение РНК из ликвора проводилось путем получения кДНК на матрице РНК, ПЦР-амплификация кДНК энтеровирусов (*Enterovirus*) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени».

На базе лаборатории молекулярной диагностики кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (зав. – д.м.н., профессор Сергеев А. Г.) проведено исследование энтеровирусов методом прямого секвенирования участка гена VP4-VP2. Для идентификации энтеровирусов в ликворе использовали ОТ-ПЦР с диагностической системой «Ампли-Сенс Enterovirus-207» (ЦНИИ Эпидемиологии, г. Москва). Идентификацию вирусов проводили методом прямого секвенирования нуклеотидной последовательности, кодирующей белок VP4 и часть белка VP2 на генетическом анализаторе ABI PRISM – 310 (США). Выравнивание последовательностей и филогенетический анализ

проводился с использованием программы MEGA 3.1. Всего исследовано 44 пробы ликвора.

Был сопоставлен базисный способ лечения менингеальной формы ЭВИ с комплексной терапией, включавшей иммуномодуляторы. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей системного иммунитета. Базисная терапия энтеровирусных менингитов включала назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. В соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией (в остром периоде болезни) пациенты были рандомизированы по группам лечения. Детям в первой группе (n=35) назначался Амиксин (Тилорон), регистрационный номер: ЛСР-000175/08 (таблетка 60 мг), по схеме: 2 дня подряд, затем через день, курс – 6 таблеток. Согласно инструкции по применению, амиксин назначался детям старше семи лет. Во второй группе (n=60) – Анаферон детский – индуктор IFN γ , регистрационное удостоверение № 000362/01-2004, применялся в течение 7 дней по 1 таблетке три раза в день. В третьей группе (n=20) назначался Полиоксидоний (Азоксимера бромид), регистрационный номер Р N002935/02, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 3 мг, 2 дня подряд, затем через день, курс – 5 инъекций. В четвертой группе (n=60) – Циклоферон (Метилглукамина акридонатацетат), регистрационный номер 001049/02-2002, раствор для инъекций 12,5%, 10 мг/кг/сут однократно внутримышечно, 2 дня подряд, затем через день, курс – 5 инъекций. В пятой группе (n=39) – Виферон, ректальные суппозитории 150000 МЕ детям до семи лет и старше семи лет – 500000 МЕ два раза в сутки, 10 дней. Виферон – рекомбинантный IFN2 α , регистрационное удостоверение № 000017/01-2000. В контрольной (шестой) группе (n=60) дети получали соответствующую базисную терапию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0.» и «AtteStat», версия 12.5., описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов.

Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нескольких несвязанных групп с ненормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA Краскела-Уоллиса, медианный тест). Основной целью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) является исследование значимости различия между средними с помощью сравнения (анализа) дисперсий. Разделение общей дисперсии на несколько источников, позволяет сравнить дисперсию, вызванную различием между группами, с дисперсией, вызванной внутригрупповой изменчивостью [65]. Исходным материалом для дисперсионного анализа служат данные исследования трех и более выборок: $x_1, \dots, x_n$, которые могут быть как равными, так и неравными по численности, связанными, так и несвязанными. Целью дисперсионного анализа является проверка статистической значимости различия между средними (для групп или переменных). Если это различие значимо, нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза о существовании различия между средними групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости p был принят равным $<0,05$. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m ; при ненормальном распределении в виде $Me [Q25-Q75]$, где Me – медиана, $Q25$ и $Q75$ – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

Для определения иммунологических прогностических показателей длительной санации ликвора использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника). Основой данного анализа является построение так называемой ROC-кривой. ROC-кривая пока-

зывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Для получения численного значения клинической значимости теста используется показатель AUC (Area Under Curve), который может быть рассчитан при помощи численных методов, например метода трапеций. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC. Для чувствительных тестов площадь кривой будет приближаться к 0 или 100%, а для нечувствительных — к 50%.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

3.1. Клиника менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей

Клиника менингеальной формы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) изучена у 618 детей в возрасте от 3-х до 14 лет. Максимальное число заболеваний было зарегистрировано в летне-осенний период (июль – 30% от общего числа заболевших, август – 33%, сентябрь – 24%, октябрь – 13%). В эпидемический процесс были вовлечены преимущественно дети школьного возраста (63,5%). Заболевание начиналось остро. В первые 3 дня болезни госпитализировано 72% пациентов. Клиническая картина энтеровирусного менингита (ЭВМ) характеризовалась общемозговыми симптомами у 99% детей, менингеальными симптомами – у 98%, общеинфекционным синдромом – у 98%, сыпью и герпангиной – у 6,8%, катаральным синдромом – у 58,7% детей, таблица 3.1.1.

Была оценена длительность ведущих клинических проявлений при энтеровирусном менингите у детей и представлена в таблице 3.1.2. Длительность лихорадки составляла 2 – 5 дней, у 34,5% детей заболевание протекало на фоне субфебрильной температуры тела, у 18% детей (в обеих возрастных группах) клиника начального периода сопровождалась только фебрильной лихорадкой и у семи детей температура тела не повышалась.

В первые двое суток наблюдались повторная рвота, менингеальные симптомы определялись с первого дня и сохранялись в течение четырех дней. Клиника менингеальной формы ЭВИ у 3-х детей младшего возраста протекала на фоне отрицательных менингеальных симптомов. У детей школьного возраста полный менингеальный симптомокомплекс отмечался у 60% против 50% детей дошкольного возраста ($\chi^2=5,2$, $p=0,02$).

Головная боль, как наиболее постоянный и характерный симптом болезни, наблюдалась у 609 больных, и у девяти детей она отсутствовала. Средняя

продолжительность жалоб на головную боль составила 3 дня (максимально до 10 дня болезни).

Таблица 3.1.1 – Клиническая характеристика менингеальной формы ЭВИ у детей

Показатель	Группы детей				ИТОГО, n=618	
	3-7 лет, n=227		Старше 7 лет, n=391			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль	221	97,4	388	99,2	609	98,5
Рвота	202	89,0	337	86,2	539	87,2
Полный менингеальный симптомокомплекс	115	50,7	235	60,0	350	56,6
Дисоциированный менингеаль- ный симптомокомплекс	109	52	156	40,0	265	42,9
Отрицательные менингеальные симптомы	3	1,3	-	-	3	0,5
Вялость	123	54,2	219	56,0	342	55,3
Отсутствие лихорадки	3	1,3	4	1,0	7	1,1
Температура тела 37,1-38,0°С	75	33,0	138	35,3	213	34,5
Температура тела выше 38,1°С	149	65,7	249	63,7	398	64,4
Катаральный синдром	147	64,8	216	55,2	363	58,7
Герпангина	6	2,6	12	3,1	18	2,9
Экзантема	10	4,4	14	3,6	24	3,9
Абдоминальный синдром	11	4,8	13	3,3	24	3,9

Средняя продолжительность цефалгии была меньше в группе детей от трех до семи лет ($p=0,0001$). Катаральный синдром чаще наблюдался у детей младшего возраста (64,8% против 55,2%, $\chi^2=5,4$, $p=0,002$). Медиана катарального синдрома составила 2 дня, максимальная длительность – десять дней. К редко наблюдаемым симптомам мы отнесли экзантему – 24 случая или 3,9%. Сыпь зафиксирована на первой неделе от начала заболевания. Экзантема была представлена бледно-розовой пятнистой сыпью, преимущественно на туловище, у двух пациентов 10-12-ти лет наблюдалась геморрагическая сыпь, у двух детей – синдром HFMD, длительность наблюдения высыпаний составила 2-3 дня. Герпангина у 18 больных (2,9%) проявлялась умеренными болями в горле, головной болью, лихорадкой до 39–40°C. При осмотре ротоглотки на гиперемиро-

ванном фоне слизистой оболочки (небных дужек, язычка, миндалин) выявлялись мелкие папулы или везикулы, образующие после вскрытия дефекты слизистой оболочки (эрозии, язвы).

Таблица 3.1.2 – Длительность основных клинических симптомов при менингеальной форме ЭВИ у детей, дни Ме [Q25-Q75]

Показатель	Группы детей		p
	3-7 лет, n=227	Старше 7 лет, n=391	
Головная боль	2 [1-3]	3 [2-4]	0,001
Рвота	2 [1-2]	2 [1-2]	
Ригидность мышц затылка	3 [2-4]	4 [3-6]	0,03
Симптом Кернига	2,5 [2-3,5]	3 [2-4]	
Симптом Брудзинского	2 [1-3]	2 [1-3]	
Лихорадка	3 [1-4]	4 [1-5]	0,001
Катаральный синдром	2 [1-4]	2 [1-3]	
Сыпь	2 [1-3]	3 [3-4]	
Герпангина	3,5 [3-4]	2,5 [2-4]	0,04
Абдоминальный синдром	1 [1-2]	1 [1-2]	

Таким образом, менингеальная форма энтеровирусной инфекции у детей начиналась остро, температура тела достигала фебрильных цифр, отмечались симптомы церебральной гипертензии, менингеальные симптомы. Полный менингеальный симптомокомплекс наблюдался у 57% больных.

Характеристика показателей ликвора при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей. В спинномозговой жидкости у больных с ЭВМ отмечен смешанный двух-трехзначный плеоцитоз и умеренное повышение белка. Медиана плеоцитоза ликвора составила $123 \times 10^6/\text{л}$, минимальный – $11 \times 10^6/\text{л}$, максимальный – $1706 \times 10^6/\text{л}$. Преобладание нейтрофилов в клеточном составе ЦСЖ наблюдалось у 64,7% (n=400), реже – лимфоцитов у 35,3% (n=218) пациентов. Двухзначный плеоцитоз ($99 \times 10^6/\text{л}$ и менее) был у 43,1% (n=266) больных, трехзначные показатели плеоцитоза ликвора выявлены у 45,6% пациентов (n=282) и у 11,3% (n=70) детей определялся четырехзначный плеоцитоз (рисунок 3.1.1). Стартовые изменения в ЦСЖ не зависели от возраста.

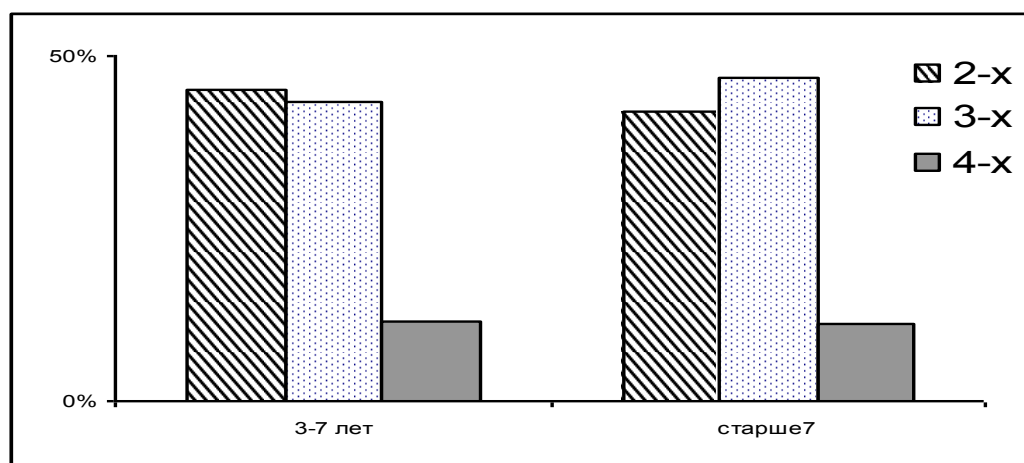


Рисунок 3.1.1 – Показатели плеоцитоза при менингеальной форме ЭВИ у детей разных возрастных групп.

Показатели ликвора у больных разных возрастных групп с менингеальной формой энтеровирусной инфекцией отражены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при менингеальной форме ЭВИ у детей в динамике, Ме [Q25-Q75]

Показатель	1 исследование		2 исследование	
	3-7 лет, n=227	Старше 7 лет, n=391	3-7 лет, n=227	Старше 7 лет, n=391
Цитоз, (10 ⁶ /л)	113,0 [49,0- 256,0]	128,0 [53,0-277,0]	9,0 [5,0-15,0]	16,0 [8,0-24,0]
Нейтрофилы, (10 ⁶ /л)	69,0 [25,0-164,0]	71,0 [26,0-181,0]	5,0 [3,0-8,0]	4,0 [3,0-7,0]
Лимфоциты, (10 ⁶ /л)	31,0 [15,0-72,0]	35,5 [15,0-78,0]	9,0 [6,0-13,0]	14,5 [9,0-22,0]
Белок, (г/л)	0,3 [0,2-0,5]	0,4 [0,3-0,6]	0,2 [0,2-0,3]	0,3 [0,2-0,4]

Санация ликвора наблюдалась у 81% детей младшего возраста и у 60% детей школьного возраста на 16-23 день болезни. Школьники в 2 раза чаще, чем дошкольники не достигали нормативных значений ЦСЖ ($\chi^2=34,6$, $p=0,00001$), таблица 3.1.4.

Клеточные параметры восстановления ЦСЖ отставали от динамики клинической картины.

Таблица 3.1.4 – Частота санации ликвора у детей младшего и школьного возраста к 16 – 23 дню болезни

Уровень плеоцитоза	3-7 лет, n=227	Старше 7 лет, n=391	p
Нормальный цитоз ($1-10 \times 10^6/\text{л}$)	58,5%	33,0%	0,0001
Плеоцитоз $11-20 \times 10^6/\text{л}$	27,5%	33,7%	0,35
Плеоцитоз выше $21 \times 10^6/\text{л}$	14,0%	33,3%	0,0001

Характеристика показателей гемограммы при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей. В остром периоде ЭВМ у детей 3-7 лет отмечался нейтрофилез, моноцитоз ($p=0,001$). Стартовый показатель лимфоцитов был меньше ($p<0,01$), чем у здоровых детей, ускорение СОЭ отмечалось у 74,4% больных (таблица 3.1.5). В дальнейшем, на 16-23 день заболевания, отмечено увеличение числа лимфоцитов и снижение СОЭ, остальные параметры гемограммы соответствовали нормативным данным.

Таблица 3.1.5 – Показатели гемограммы у детей 3-7 лет при менингеальной форме ЭВИ, n=227

Показатель, x10 ⁹ /л	Дни болезни				p
	1-5		16-23		
	М	m	М	m	
Эритроциты	4,0	0,02	4,0	0,02	
Гемоглобин, г/л	131,8	0,90	133,4	0,80	
Лейкоциты	8,6*↑	0,20	7,7	0,20	0,002
Эозинофилы	0,3	0,02	0,4	0,02	0,000
Нейтрофилы	5,0*↑	0,2	3,1	0,10	0,008
Лимфоциты	2,7*↓	0,10	2,91	0,10	
Моноциты	0,49*↑	0,02	0,4	0,05	
СОЭ, мм/ч	17,5*↑	0,70	8,2	0,40	0,008

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p<0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В остром периоде инфекции у детей 7-14 лет в гемограмме наблюдался лейкоцитоз, увеличение СОЭ (у 62,5% больных) и происходило увеличение численности лимфоцитов в динамике (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6 – Показатели гемограммы у детей старше 7 лет при менингеальной форме ЭВИ, n=391

Показатель, x10 ⁹ /л	Дни болезни				p
	1-5		16-23		
	М	m	М	m	
Эритроциты	4,15	0,02	4,16	0,03	
Гемоглобин, г/л	138,47	0,72	139,11	0,65	
Лейкоциты	7,23*↑	0,13	7,00	0,10	
Эозинофилы	0,23	0,02	0,36	0,02	
Нейтрофилы	4,38	0,12	3,17↓	0,07	0,001
Лимфоциты	2,19	0,05	2,89↑	0,06	0,0001
Моноциты	0,49*↑	0,02	0,55*↑	0,03	
СОЭ, мм/ч	15,57	0,52	8,27	0,39	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Сравнение данных периферической крови у больных разных возрастных групп выявило определенные различия. В начальном периоде параметры гемограммы у детей старше 7 лет незначительно отличались от нормы, за исключением лейкоцитоза и увеличенной СОЭ. В возрастной группе 3-7 лет в периферической крови наблюдались лимфопения, нейтрофилёз и моноцитоз при повышенной СОЭ. В период реконвалесценции независимо от возраста детей, происходила нормализация всех показателей гемограммы.

3.2. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета при энтеровирусных менингитах у детей

Состояние системного иммунитета при ЭВМ изучено в двух возрастных группах – дошкольники и школьники. Иммунологические показатели у детей 3-7 лет (n=111) отражены в таблицах 3.2.1 и 3.2.2. В острый период менингеальной формы ЭВИ у пациентов 3-7 лет отмечен гранулоцитоз, моноцитоз, увеличение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,01$) на фоне сниженной киллиновой активности нейтрофилов, о чем свидетельствуют низкие показатели НСТ-теста. Кроме того имелось снижение содержания натуральных киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$), в ответ на стимуляцию синтезирующих $IFN\gamma$ ($p < 0,05$).

Таблица 3.2.1 – Показатели врожденного иммунитета при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей 3-7 лет, n=111

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	M	m	M	m	
Лейкоциты	8,6*↑	0,2	7,7	0,2	0,002
Гранулоциты	4,31*↑	0,23	3,94*↑	0,2	0,04
Моноциты	0,49*↑	0,02	0,50*↑	0,03	
НСТсп, %	12,31	0,88	10,33	0,85	
НСТст, %	19,35*↓	1,09	16,94	1,21	
БА, %	34,11	1,02	35,92	1,25	
АФ моноцитов	0,48*↑	0,01	0,44	0,02	
АФ мон, %	84,74	0,89	82,37	1,08	
АФ нейтрофилов	3,9*↑	0,19	3,56	0,16	
АФ ней, %	91,72	0,58	91,3	0,8	
NK	0,43	0,03	0,47	0,04	
$CD3^+CD16^+CD56^+ IFN\gamma^+/\text{ст.}$	0,15*↓	0,02	0,17*↓	0,02	
$CD3^+CD16^+CD56^+ FN\gamma^+/\text{сп.}$	0,018	0,001	0,02	0,001	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Поскольку помимо Т-лимфоцитов основными продуцентами $IFN\gamma$, являются NK-клетки ($CD3^+CD16^+CD56^+$), можно предполагать, что у детей дошкольного возраста при менингеальной форме ЭВИ наблюдалась функциональная

недостаточность натуральных киллеров, сопровождающаяся дефицитом продукции $IFN\gamma$.

Активация адаптивного звена иммунитета у дошкольников с менингеальной формой энтеровирусной инфекцией наблюдалась на первой неделе заболевания – положительные корреляционные связи между IgM и ЦИК ($r=0,6$; $p<0,05$) в острый период заболевания, свидетельствовали о адаптивно-компенсаторной реакции, направленной на снижение антигенной нагрузки. В острый период заболевания у пациентов младшей группы не наблюдается отклонения уровня $CD20^+$ -лимфоцитов от возрастной нормы, таблица 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Показатели адаптивного иммунитета менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей 3-7 лет, $n=111$

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
Лимфоциты	2,71*↓	0,11	3,64	0,1	0,01
$CD 20^+$	0,60	0,03	0,59	0,03	
Ig A, г/л	0,95	0,05	0,85	0,05	
Ig M, г/л	1,47	0,05	1,39	0,06	
Ig G, г/л	9,56	0,26	8,85	0,26	
ЦИК	64,45*↑	3,28	44,76	2,92	0,02
$CD 3^+$	2,02*↓	0,08	2,51	0,09	0,04
$CD 4^+$	1,06*↓	0,05	1,28	0,05	0,04
$CD 8^+$	0,81	0,04	1,01	0,04	
$HLA-DR^+CD3^+$, %	1,55*↑	0,17	1,38	0,22	
$CD3^+TNF\alpha^+/\text{ст.}$	0,65	0,03	0,77*↑	0,05	
$CD3^+TNF\alpha^+/\text{сп.}$	0,06*↑	0,01	0,06*↑	0,01	
$CD3^+IL2^+/\text{ст.}$	0,29*↓	0,02	0,34*↓	0,02	
$CD3^+IL2^+/\text{сп.}$	0,05*↑	0,004	0,04*↑	0,004	
$CD3^+IL4^+/\text{ст.}$	0,06*↑	0,01	0,06*↑	0,01	
$CD3^+IL4^+/\text{сп.}$	0,05*↑	0,004	0,05*↑	0,004	
$CD3^+IFN\gamma^+/\text{ст.}$	0,45*↓	0,03	0,51*↓	0,03	
$CD3^+IFN\gamma^+/\text{сп.}$	0,04*↑	0,003	0,05*↑	0,004	
$CD3^+CD16^+CD56^+$, %	1,54	0,16	1,46	0,26	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p<0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Содержание клеточных популяций лимфоцитов периферической крови больных ЭВМ – $CD3^+$, $CD4^+$ клеток было снижено ($p<0,01$), количество $CD8^+$ клеток находилось в пределах нормы и был повышен уровень активированных лимфоцитов – $CD3^+HLA-DR^+$ ($p<0,01$). При изучении цитокинсодержащих клеток выявлено увеличение числа спонтанно продуцирующих $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IL2^+$, $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов ($p<0,01$). После активации установлено повышение числа $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих в цитоплазме $TNF\alpha$ и $IL4$ ($p<0,01$) и снижение субпопуляции $CD3^+IFN\gamma^-$ и $IL2^-$ содержащих клеток. При действии ФГА численность субпопуляции $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток было ниже ($p<0,01$).

В динамике (16-23 день болезни) у дошкольников сохранялись $CD3^+$ -лимфопения и низкий уровень НСТ-теста ($p<0,05$). Цитокиновый профиль $CD3^+$ -лимфоцитов претерпел незначительные изменения – возросла численность $CD3^+IFN\gamma^+$, сохранялся низкий показатель числа $CD3^+IL2^+$ -лимфоцитов на фоне высоких данных $CD3^+TNF\alpha^+$ -клеток ($p<0,01$).

У детей 3-7 лет при менингеальной форме ЭВИ выявлены следующие кооперативные связи между численностью иммунокомпетентных клеток: имелаась содружественная реакция В-лимфоцитов и Т-хелперов ($r=0,6$, $p=0,001$), В-лимфоцитов и цитотоксических клеток ($r=0,6$, $p=0,01$), Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов ($r=0,6$, $p=0,0001$) на фоне альянса $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$ $CD3^+IL2^+$ -клеток ($r=0,7$, $p=0,001$). Уровень Ig M соответствовал концентрации ЦИК ($r=0,6$, $p=0,01$). Показатели моноцитарного фагоцитоза были связаны с уровнем $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоцитами ($r=0,6$, $p=0,001$), рисунок 3.2.1.

В динамике заболевания сохранялись положительные связи между $CD20^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитами ($r=0,6$, $p=0,01$) на фоне взаимодействия $CD3^+IFN\gamma^+$ с натуральными киллерами и моноцитами ($r=0,6$, $p=0,01$) и $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IL2^+$ ($r=0,5$, $p=0,001$), рисунок 3.2.2.

Реакция врожденного иммунитета и клеточного звена, управляемая регуляторными $CD3^+$ лимфоцитами способствовала сохранению гомеостаза, но не предупреждала поражение ЦНС.

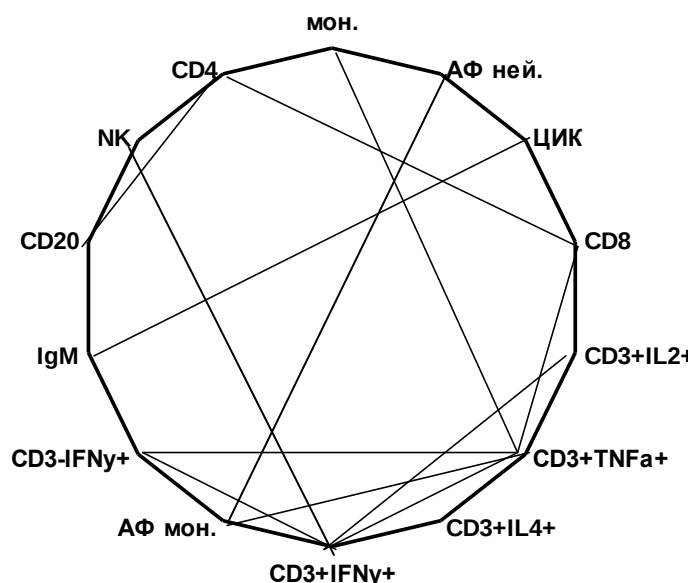


Рисунок 3.2.1 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при менингеальной форме ЭВИ у детей 3-7 лет, острый период

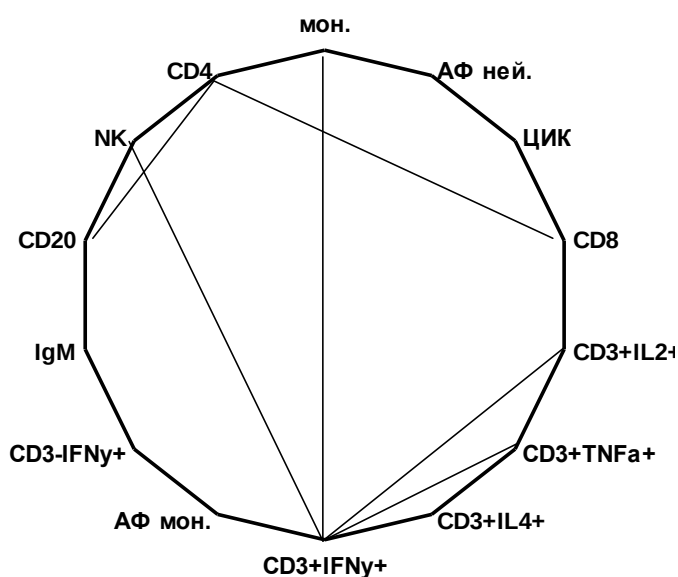


Рисунок 3.2.2 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при менингеальной форме ЭВИ у детей 3-7 лет, период реконвалесценции

Для школьников с менингеальной формой энтеровирусной инфекции, как видно из таблицы 3.2.3, характерны лейкоцитоз, повышение бактерицидности фагоцитов на фоне сниженного функционального резерва кислородзависимых механизмов киллинга, увеличение натуральных киллеров ($p < 0,01$).

Таблица 3.2.3 – Показатели врожденного иммунитета при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей школьного возраста, n=249

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
Лейкоциты	7,23*↑	0,13	7,00	0,12	
Гранулоциты	3,48	0,10	3,82*↑	0,10	0,02
Моноциты	0,44	0,01	0,48*↑	0,01	0,004
НСТсп, %	11,07	0,46	10,67	0,56	
НСТст, %	18,42*↓	0,73	17,89*↓	0,73	
БА, %	36,05*↑	0,67	36,47*	0,75	
Аф мон	0,37	0,01	0,40*↑	0,01	0,01
АФ мон, %	86,07	0,56	83,24	0,68	
АФ ней	3,22	0,09	3,51	0,08	0,01
АФ ней, %	93,35	0,29	92,26	0,39	
NK	0,37*↑	0,02	0,36*↑	0,02	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,13	0,006	0,13	0,007	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FN γ ⁺ /сп.	0,02*↑	0,001	0,02	0,002	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Исследования Т-клеточного звена позволили выявить следующие изменения: CD3⁺, CD4⁺ лимфопения на фоне высоких показателей числа субпопуляций Т-лимфоцитов, синтезирующих под действием стимуляции TNF α , IL2, ($p < 0,02$), таблица 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Показатели адаптивного иммунитета при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей школьного возраста, n=249

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,27	0,05	2,65	0,05	0,0001
CD 20 ⁺	0,36	0,01	0,38	0,01	
Ig A, г/л	1,34	0,04	1,3	0,04	
Ig M, г/л	1,61↑*	0,04	1,54	0,04	
Ig G, г/л	11,06	0,21	10,65	0,23	
ЦИК	71,56↑*	2,36	56,81	2,15	0,001
CD 3 ⁺	1,49↓*	0,04	1,82	0,04	0,001
CD 4 ⁺	0,78↓*	0,02	0,97	0,02	0,001

Продолжение таблицы 3.2.5

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	M	m	M	m	
CD 8 ⁺	0,61	0,02	0,72	0,02	0,001
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,91	0,11	2,03	0,17	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,61* $\uparrow$	0,02	0,69* $\uparrow$	0,02	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,06* $\downarrow$	0,001	0,06* $\downarrow$	0,001	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,31* $\uparrow$	0,01	0,39* $\uparrow$	0,01	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,04* $\downarrow$	0,001	0,04* $\downarrow$	0,001	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,06	0,002	0,06	0,001	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,04	0,002	0,04	0,001	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,43	0,02	0,45	0,02	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,04* $\downarrow$	0,001	0,05* $\downarrow$	0,001	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,48	0,19	2,41	0,18	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В стадию реконвалесценции сохранялись низкие показатели стимулированного НСТ-теста, нормализовался уровень ЦИК, увеличение числа лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток. Цитокиновый профиль Т-лимфоцитов не претерпел изменений.

Начальный период менингеальной формы ЭВИ у детей старше семи лет характеризовался кооперацией функционально активных фагоцитов (АФ нейтрофилов и АФ моноцитов $r=0,6$, $p=0,001$), иммунокомпетентных клеток (положительные связи между CD20⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитами, $r=0,6$, $p=0,01$) и субпопуляций Т-клеток, содержащих цитокины (CD3⁺TNF α ⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺, $r=0,8$, $p=0,001$; CD3⁺TNF α ⁺ и CD3⁺IL2⁺, $r=0,7$, $p=0,0001$; CD3⁺TNF α ⁺ и CD3⁺IL4⁺, $r=0,8$, $p=0,0001$) с развитием первичного иммунного ответа (Ig M и ЦИК, $r=0,5$, $p=0,01$). Цитотоксические клеточные реакции соответствовали уровню CD3⁺TNF α ⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺ (NK и CD3⁺TNF α ⁺, $r=0,5$, $p=0,001$; CD8⁺ и CD3⁺TNF α ⁺, CD3⁺IFN γ ⁺, $r=0,7$, $p=0,001$) на фоне ассоциации CD3⁺IFN γ ⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺ ($r=0,7$, $p=0,001$) и фагоцитарно активных моноцитов с CD8⁺ ($r=0,6$, $p=0,001$), рисунок 3.2.3.

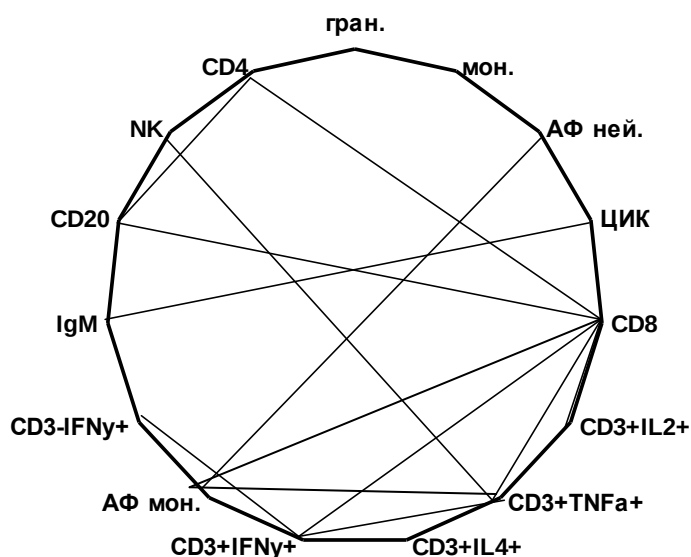


Рисунок 3.2.3 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при менингеальной форме ЭВИ у детей старше 7 лет, острый период

В динамике заболевания имелаась содружественная реакция между $CD4^+$ и $CD3^+IL4^+$ ($r=0,8$, $p=0,001$) и синергизм между $CD3^+IL2^+$ -, $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоцитами и NK, содержащими $IFN\gamma^+$ ($r=0,7$, $p=0,001$), что способствовало сохранению клеточного иммунитета, рисунок 3.2.4.

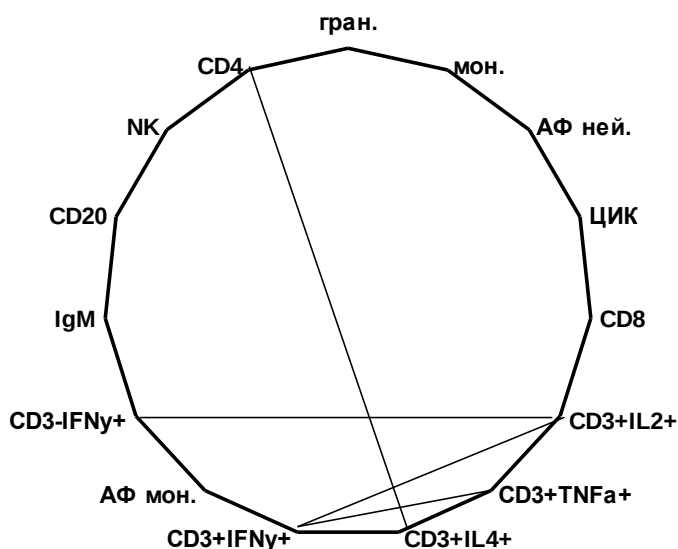


Рисунок 3.2.4 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при менингеальной форме ЭВИ у детей старше 7 лет, период реконвалесценции

Установлено, что у детей старше семи лет при менингеальной форме ЭВИ противовирусный ответ осуществлялся содружественными реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Ведущая роль в регуляции клеточного ответа принадлежала $CD3^+$ лимфоцитам, содержащим интерферон γ и фактор

некроза опухоли α . В динамике поддержка клеточных механизмов защиты осуществлялась $CD3^+IL2^+$ -лимфоцитами.

Резюме. В острый период менингеальной формы ЭВИ у пациентов 3-7 лет отмечен гранулоцитоз, моноцитоз, увеличение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,01$), функциональная недостаточность натуральных киллеров, сопровождающаяся дефицитом продукции $IFN\gamma$. В начальном периоде у больных этой группы наблюдалось, возможно, наведенное вирусом снижение численности Т-клеток, больше за счет Т-хелперов, при нормальных показателях цитотоксических клеток. Контролирующая субпопуляция $CD3^+$ -клеток, содержащих цитокины $TNF\alpha$, $IL2$, $IFN\gamma$ оставались на высоком уровне, что сохраняло численность натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, определяло достаточность системного иммунитета и возможно уменьшало дозу вируса.

В остром периоде заболевания у детей школьного возраста происходило повышение киллинговой активности фагоцитов и увеличение численности натуральных киллеров на фоне низких показателей клеточного звена, в том числе и цитокинсодержащих субпопуляций $CD3^+$ -клеток. В этих условиях, возможно, развитию защитных реакций содействовало увеличение $CD3^+TNF\alpha$ -, $CD3^+IL2$ -лимфоцитов с высокими резервными способностями (стимулирующий синтез).

Таким образом, нами были раскрыты частные иммунологические сдвиги, зависящие от возраста наблюдаемых детей. Установлены адаптивные реакции – содружественная реакция функционально активных нейтрофилов и моноцитов на фоне кооперации иммунокомпетентных клеток и субпопуляций цитокинсодержащих Т-клеток, с развитием первичного иммунного ответа.

3.3. Клинико-иммунологическая характеристика менингеальной формы ЭВИ, вызванной Коксаки В-вирусами

Под наблюдением находилось 109 детей с менингитами, вызванными Коксаки В вирусами (CVB), из них от 3-х до 7 лет – 38 детей (34,5%), от 7 до 14 лет – 71 (65,1%) пациент. Заболевание чаще начиналось остро. В продроме заболевания у 62% пациентов отмечался катаральный синдром. Частота основных симптомов при CVB-менингитах представлена в таблице 3.3.1.

Одним из первых симптомов отмечена лихорадка у 105 детей, у 17,5% пациентов наблюдалась субфебрильная температура. Медиана продолжительности лихорадочного периода составила 3 дня, значения колебались от 1 до 8 дней. Среди общемозговых симптомов чаще других наблюдались рвота и головная боль. Длительность цефалгии варьировала от 1 до 9 дней. Жалобы на повторную рвоту дети обычно предъявляли в течение 1-2 дней.

Полный менингеальный симптомокомплекс регистрировался у 70% больных. Длительность менингеальных симптомов составила 3-7 дней.

В единичных случаях (у 5 детей) менингит протекал на фоне герпангины и экзантемы (2 детей), сыпь появлялась с первого дня заболевания, мелкопятнистая, необильная, локализовалась преимущественно на верхней половине туловища, исчезала через 2-3 дня бесследно (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.1 – Частота клинических симптомов при менингитах, вызванных Коксаки В вирусами

Показатель	Абс.	%
Головная боль	109	100
Рвота	95	87,2
Полный менингеальный симптомокомплекс	77	70,6
Диссоциированный менингеальный симптомокомплекс	32	29,4
Лихорадка	105	96,3
Вялость	45	41,3
Катаральный синдром	68	62,3
Герпангина	5	4,6
Экзантема	2	1,8

Таблица 3.3.2 – Продолжительность основных симптомов при менингитах, вызванных Коксаки В вирусами, дни Ме [Q25-Q75]

Показатель	Ме [Q25-Q75]
Головная боль	3 [2-4]
Рвота	1 [1-2]
Ригидность мышц затылка	3 [2-4]
С-м Кернига	2 [1-3]
С-м Брудзинского	2 [1-3]
Фебрильная лихорадка	2 [1-3]
Субфебрильная лихорадка	2 [1-3]
Катаральный	2 [1-3]
Сыпь	2 [1-2]
Герпангина	3 [1-5]

При диагностической спинно-мозговой пункции ликвор был прозрачный, вытекал под давлением, частыми каплями, количество клеток колебалось от 12 до 1706×10^6 /л, из них у 72% больных преобладал трехзначный плеоцитоз, доминировали нейтрофилы. Содержание белка в ЦСЖ колебалось от 0,1 до 1,1 г/л, у 47,4% детей – находилось в границах от 0,2 до 0,4 г/л, у 28,9% – от 0,41 до 0,6 г/л, у 12,4% – в пределах 0,61-1,0 г/л, у 3,1% – более 1,0 г/л, у 8,2% детей отмечалось снижение содержания белка менее 0,2 г/л, что было расценено как возможное разведение за счет интенсивной продукции жидкости хориоидальным сплетением (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при СВВ-менингитах у детей, Ме [Q25 -Q75]

Показатель, $\times 10^6$ /л	1 исследование	2 исследование
Цитоз	181 [69-426]	15 [7-24]
Нейтрофилы	109,5 [37-261]	3 [2-7]
Лимфоциты	32,5 [14-126]	12 [8-22]
Белок, (г/л)	0,40 [0,27-0,54]	0,31 [0,21-0,40]

На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 61,5% детей.

Установлено влияние стартовых показателей плеоцитоза на санацию ЦСЖ при СВВ-менингитах у детей. Было выделено четыре группы в зависимости от принадлежности клеточного значения плеоцитоза межквартильному ин-

тервалу: первая группа – низкий уровень плеоцитоза $12-69 \times 10^6/\text{л}$, $n=26$; вторая группа – $70-181 \times 10^6/\text{л}$, $n=27$; третья группа – $182-426 \times 10^6/\text{л}$, $n=29$; четвертая группа – $427-1706 \times 10^6/\text{л}$, $n=27$, таблица 3.3.4

В первой группе санация ликвора наблюдалась у 23 из 26 детей, во второй группе – у 14 из 27, в третьей группе – у 15 из 29 и в четвертой группе – у 15 из 27 детей, выявлены различия в уровне плеоцитоза при контрольной спинномозговой пункции между I группой (с низкими показателями стартового плеоцитоза) и остальными группами ($\chi^2=8,5$, $p=0,003$).

Таблица 3.3.4 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при CBV-менингитах у детей

Группы	Показатели		
	Плеоцитоз стартовый, $\times 10^6/\text{л}$	Нейтрофилы, %	Цитоз в реконвалесценции, $\times 10^6/\text{л}$
I	12-69	65 [29-84]	7 [5-9]
II	70-181	74 [57-86]	13 [8-24]
III	182-426	71 [42-83]	14 [9-30]
IV	427-1706	73 [51-92]	13 [10-24]

Таким образом, при CBV-менингитах у детей у детей показатели стартового плеоцитоза (более $69 \times 10^6/\text{л}$) могут служить предикторами затяжной санации ликвора.

Иммунологические исследования, проведенные у 79 детей старше трех лет, позволили охарактеризовать состояние врожденного и адаптивного иммунитета при CBV-менингитах.

В остром периоде заболевания у детей 3-7 лет наблюдался лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз и увеличение поглотительной активности нейтрофилов ($p<0,05$), снижение содержания $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ -клеток, в ответ на стимуляцию синтезирующих $\text{IFN}\gamma$ ($p<0,05$). Поскольку помимо Т-лимфоцитов основными продуцентами $\text{IFN}\gamma$, являются NK-клетки ($\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$), можно предполагать, что у детей дошкольного возраста при CBV-менингитах наблюдалась уменьшение численности натуральных киллеров, содержащих $\text{IFN}\gamma$, таблица 3.3.5.

Таблица 3.3.5 – Показатели врожденного иммунитета при CBV-менингите у детей 3-7 лет, n=21

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	М	М	М	
Лейкоциты	8,57 $\uparrow$ *	0,71	7,25	0,34	
Гранулоциты	4,93 $\uparrow$ *	0,59	3,39	0,28	0,02
Моноциты	0,58 $\uparrow$ *	0,03	0,64 $\uparrow$ *	0,06	
НСТсп, %	12,10	1,60	10,14	1,74	
НСТст, %	21,19	2,47	18,38	2,44	
БА, %	34,70	2,17	36,78	2,03	
Аф моноцитов	0,46 $\uparrow$ *	0,02	0,52 $\uparrow$ *	0,05	
АФ мон, %	80,05	1,88	82,08	1,78	
АФ нейтрофилов	4,33 $\uparrow$ *	0,48	2,92	0,19	0,009
АФ ней, %	89,41	1,34	91,42	1,23	
NK	0,48	0,07	0,34 $\downarrow$ *	0,042	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,15 $\downarrow$ *	0,03	0,19 $\downarrow$ *	0,021	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,02	0,001	0,02	0,002	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Со стороны адаптивного иммунитета в этот же период наблюдалась CD3⁺-, CD4⁺-лимфопения, нормоцитоз CD8⁺, наряду с увеличением числа Т-клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) ($p < 0,05$), таблица 3.3.6.

Проведено изучение популяции CD3⁺-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме цитокины (IL2, IFN γ , TNF α , IL4) при их спонтанном синтезе и в ответ на стимуляцию поликлональными активаторами (форбол 12-миристан-13 ацетат и иономицин) *in vitro*. Количество CD3⁺IFN γ ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺TNF α ⁺-, CD3⁺IL4⁺-клеток при CBV-менингите у детей представлено в таблице 3.3.6.

В первые 7 дней болезни было выявлено увеличение числа спонтанных CD3⁺IFN γ ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺TNF α ⁺-, CD3⁺IL4⁺-лимфоцитов, уровень их превышал нормативные показатели примерно в 1,5-4 раза. Показатели индуцированной продукции IL2 CD3⁺ клетками в течение всего периода наблюдения были сниженными по сравнению с нормой ($p < 0,001$), а число CD3⁺IL4⁺ – повышенным в 4 раза ($p < 0,001$), CD8⁺ были в норме.

Таблица 3.3.6 – Показатели адаптивного иммунитета при СВВ-менингите у детей 3-7 лет, n=21

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	3,05	0,22	3,21	0,14	
CD 20 ⁺	0,59	0,05	0,51	0,05	
Ig A, г/л	1,09	0,13	0,95	0,16	
Ig M, г/л	1,42	0,13	1,37	0,09	
Ig G, г/л	8,87	0,73	9,19	0,55	0,04
ЦИК	67,50 $\uparrow^*$	6,85	49,24	5,59	0,04
CD 3 ⁺	1,97 $\downarrow^*$	0,16	2,33	0,12	
CD 4 ⁺	1,01 $\downarrow^*$	0,09	1,19	0,09	
CD 8 ⁺	0,85	0,07	0,99	0,07	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,85 $\uparrow^*$	0,51	2,15 $\uparrow^*$	0,68	
CD3 ⁺ TNF α^+ /ст.	0,63	0,06	0,65	0,07	
CD3 ⁺ TNF α^+ /сп.	0,12 $\uparrow^*$	0,01	0,11 $\uparrow^*$	0,01	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,28 $\downarrow^*$	0,02	0,27 $\downarrow^*$	0,03	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,07 $\uparrow^*$	0,008	0,06 $\uparrow^*$	0,01	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,09 $\uparrow^*$	0,01	0,08 $\uparrow^*$	0,01	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,08 $\uparrow^*$	0,01	0,07 $\uparrow^*$	0,01	
CD3 ⁺ IFN γ^+ /ст.	0,51	0,06	0,61	0,08	
CD3 ⁺ IFN γ^+ /сп.	0,06 $\uparrow^*$	0,007	0,08 $\uparrow^*$	0,01	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,14	0,42	1,48	0,33	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Со стороны гуморального звена отмечалось увеличение циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,02$). Интенсивное образование иммунных комплексов ограничивало степень вирусемии и являлось компенсаторной реакцией, способствующей выздоровлению. В динамике уровень ЦИК нормализовался ($p < 0,05$).

В период реконвалесценции в периферической крови у дошкольников сохранялась моноцитарная активность, отмечалось снижение натуральных киллеров по сравнению со здоровыми детьми, остальные параметры не отличались от нормы. В это же время численность CD3⁺ и CD4⁺ нормализовалась, сохраня-

лось увеличение HLA-DR⁺CD3⁺. В динамике, к третьей неделе заболевания, значения стимулированной и спонтанной секреции TNF α , IL2, IL4 CD3⁺-лимфоцитами не претерпели существенных изменений по сравнению со стартовыми данными.

В острый период менингеальной формы Коксаки В-инфекции у пациентов старше 7 лет отмечен лейкоцитоз за счет гранулоцитов, увеличение числа натуральных киллеров и поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,05$) на фоне сниженного кислородзависимого киллинга нейтрофилов, о чем свидетельствуют низкие показатели стимулированного НСТ-теста (таблица 3.3.7).

Таблица 3.3.7 – Показатели врожденного иммунитета при CBV-менингите у детей старше 7 лет, n=58

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	М	М	m	
Лейкоциты	7,61 $\uparrow^*$	0,29	6,90	0,25	
Гранулоциты	4,45 $\uparrow^*$	0,26	3,92	0,24	0,04
Моноциты	0,47	0,02	0,52 $\uparrow^*$	0,02	0,02
НСТсп, %	9,96	0,98	10,70	1,01	
НСТст, %	17,77 $\downarrow^*$	1,39	18,27 $\downarrow^*$	1,51	
БА, %	35,66	1,26	38,17	1,42	
АФ моноцитов	0,38	0,02	0,42 $\uparrow^*$	0,02	
АФ мон., %	82,11	1,36	80,17	1,49	
АФ нейтрофилов	4,05 $\uparrow^*$	0,21	3,54	0,19	0,04
АФ ней., %	91,93	0,64	91,65	0,69	
NK	0,35 $\uparrow^*$	0,03	0,34 $\uparrow^*$	0,03	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,14	0,02	0,14	0,01	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,02 $\uparrow^*$	0,002	0,02 $\uparrow^*$	0,002	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

У школьников в течение первой недели болезни выявлено снижение абсолютного числа лимфоцитов периферической крови за счет CD3⁺- и CD4⁺-клеток. Субпопуляция CD3⁺-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IFN γ , IL2, IL4 и TNF α не отличалась от уровня здоровых детей этой же возрастной группы. В гуморальном звене отмечалось нарастание уровня Ig M и ЦИК, таблица 3.3.8.

Таблица 3.3.8 – Показатели адаптивного иммунитета при СВВ-менингите у детей 7-14 лет, n=58

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		Р
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,14↓*	0,11	2,45	0,10	0,006
CD 20 ⁺	0,39	0,04	0,37	0,02	
Ig A, г/л	1,31	0,08	1,22	0,08	
Ig M, г/л	1,71↑*	0,09	1,67	0,09	
Ig G, г/л	10,89	0,40	10,59	0,36	
ЦИК	78,69↑*	5,07	62,98	4,59	0,02
CD 3 ⁺	1,48↓*	0,08	1,66	0,07	0,004
CD 4 ⁺	0,80↓*	0,05	0,87	0,05	
CD 8 ⁺	0,58	0,03	0,69	0,03	0,03
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,55↑*	0,18	1,96↑*	0,34	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,56	0,05	0,60	0,03	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,07	0,01	0,07	0,01	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,28↑*	0,02	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,05	0,001	0,05	0,002	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /ст.	0,07	0,01	0,07	0,01	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /сп.	0,05	0,001	0,04	0,001	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,42	0,04	0,49	0,03	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05	0,006	0,04	0,006	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,63	0,39	2,82	0,40	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В период санации ликвора у детей старше семи лет нормализовался уровень лейкоцитов, гранулоцитов, оставался повышенным моноцитарный фагоцитоз и число НК-клеток.

В это же время возросло число CD3⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, сохранялся повышенный уровень ЦИК. В динамике к третьей неделе заболевания значения стимулированной и спонтанной секреции TNFα, IL4 CD3⁺-лимфоцитами не претерпели существенных изменений по сравнению со стартовыми данными, численность стимулированных CD3⁺IL2-клеток превышала нормативные данные.

Выявленные нами изменения показателей адаптивного иммунитета указывают, что низкая экспрессия CD3 – общего популяционного маркера Т-лимфоцитов, возможно, является результатом супрессии Т-клеточного звена

иммунитета. Как видно из таблиц 3.3.6 и 3.3.8 при CBV-менингитах наблюдается Т-лимфопения при высоких показателях функциональной активности $CD3^+$ -лимфоцитов и нормальных показателях $CD8^+$, увеличение числа Т-клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR ($CD3^+HLA-DR^+$), в данном случае является компенсаторной реакцией, так как молекулам HLA-DR отводится ключевая роль в регуляции всех типов антигенпредставляющих клеток [23]. Прослеживалась зависимость клинических симптомов от уровня $CD3^+$ -цитокинпродуцирующих клеток: между длительностью общемозговых симптомов и $CD3^+IFN\gamma^+$ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), $CD3^+TNF\alpha^+$ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), $CD3^+IL2^+$ ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

Для оценки функциональной активности $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ и $IL4$ использовался коэффициент стимуляции, который рассчитывался как отношение числа стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, к числу $CD3^+$ лимфоцитов, спонтанно продуцирующих соответствующие цитокины. Коэффициенты стимуляции про- и противовоспалительных цитокинов были снижены при CBV-менингите у детей 3-7 лет по сравнению со здоровыми детьми (рисунок 3.3.1), возможно под действием вируса Коксаки В резервные возможности клеток снижаются, о чем свидетельствует снижение индекса стимуляции.

У детей школьного возраста коэффициенты стимуляции про- и противовоспалительных цитокинов не отличались от нормативных данных (рисунок 3.3.2).

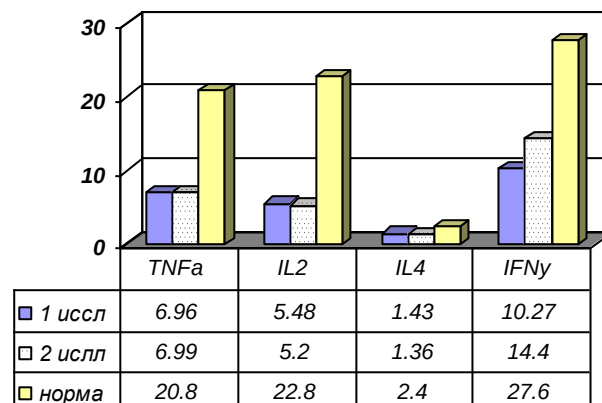


Рисунок 3.3.1 – Значения коэффициентов стимуляции $CD3^+$ -клеток при CBV-менингите у детей 3-7 лет, $n=21$

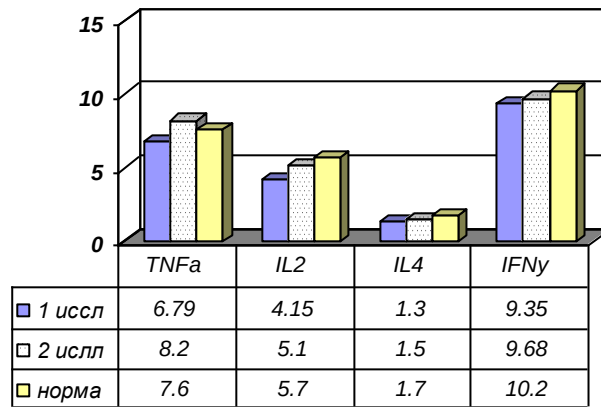


Рисунок 3.3.2 – Значения коэффициентов стимуляции $CD3^+$ -клеток при CBV-менингите у детей 7-14 лет, n=58

Представляется, что указанные изменения отражают вирусиндуцированную модуляцию иммунного ответа.

Фагоцитарное звено, играет видимую роль в процессе выздоровления: высокие стартовые показатели кислородозависимого киллинга нейтрофилов и бактерицидной активности фагоцитов крови соответствуют низкому плеоцитозу ликвора при контрольной спинномозговой пункции ($r=0,4$, $p<0,05$).

Установлены адаптивные иммунные реакции между натуральными киллерами и фагоцитарно активными моноцитами ($r=0,5$; $p<0,05$), функционально активными моноцитами и нейтрофилами ($r=0,7$, $p=0,001$), которые сопровождались кооперацией между показателями Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета ($CD4^+$ и $CD8^+$, $r=0,6$, $p=0,0001$; $CD20^+$ и $CD4^+$, $r=0,6$, $p=0,001$; Ig M и ЦИК, $r=0,5$, $p=0,001$). Увеличение функциональной активные моноцитов сопровождалось повышением численности $CD3^+$ -лимфоцитов с провоспалительной цитокинсинтезирующей активностью (Аф. моноцитов – $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IFN\gamma^+$, $r=0,7$, $p=0,001$), что приводило к активации клеточного иммунитета (межклеточные кооперации $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$, $r=0,7$, $p=0,001$; $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IL2^+$, $r=0,6$, $p=0,0001$). Выше перечисленные адаптивные иммунные реакции в конечном итоге отражали одновременно антивирусную защиту и формирование воспаления, и клеточного иммунитета, рисунок 3.3.3.

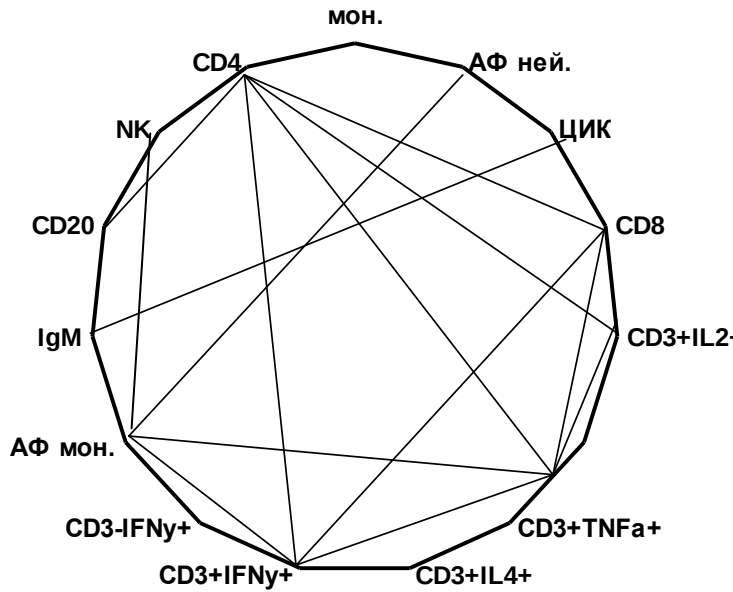


Рисунок 3.3.3 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при CBV-менингите у детей, острый период

В периоде реконвалесценции сохранялись взаимодействия между функционально активными моноцитами и нейтрофилами ($r=0,7$, $p=0,001$), на фоне кооперации регуляторных Т-клеток с $CD8^+$ -лимфоцитами ($r=0,7$, $p=0,001$), рисунок 3.3.4.

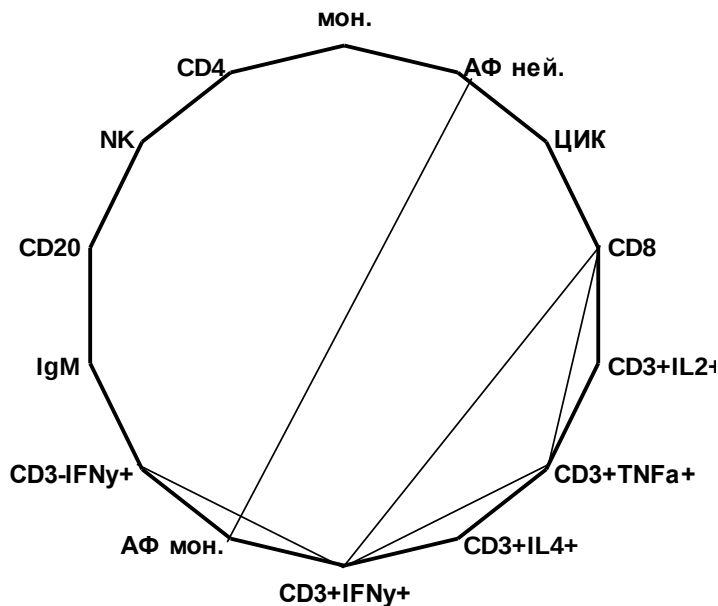


Рисунок 3.3.4 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при CBV-менингите у детей, период реконвалесценции

Энтеровирусная инфекция, в том числе и менингеальная форма ее, типичная вирусная инфекция, при которой клеточные факторы защиты Th1-типа должны занимать ведущее значение в старте и финише при них, однако в начальном периоде энтеровирусных менингитов наблюдался нейтрофилез в крови и преобладали нейтрофилы в ликворе (рисунки 3.3.5 и 3.3.6), которые, казалось бы, не играют значительной роли при вирусных инфекциях, как клетки фагоцитирующие бактериальные агенты.

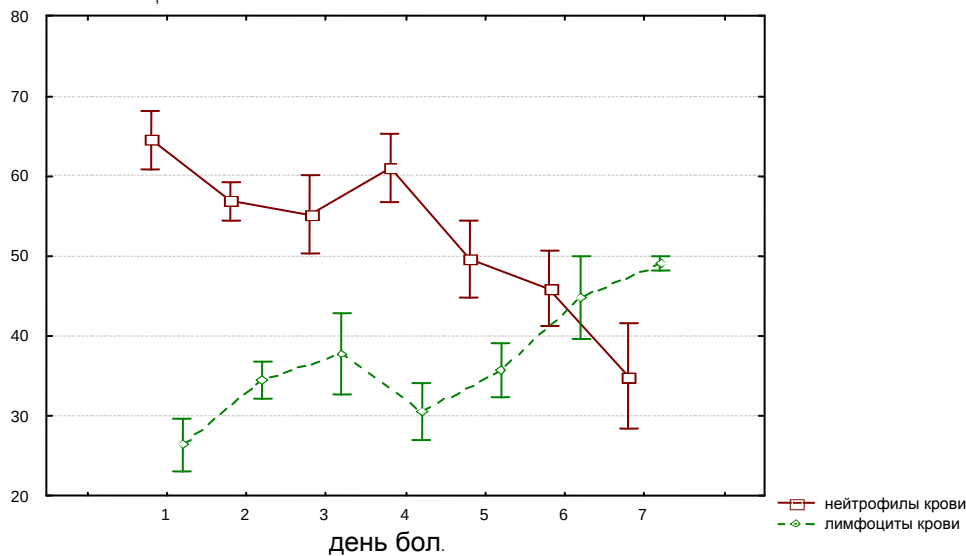


Рисунок 3.3.5 – Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови

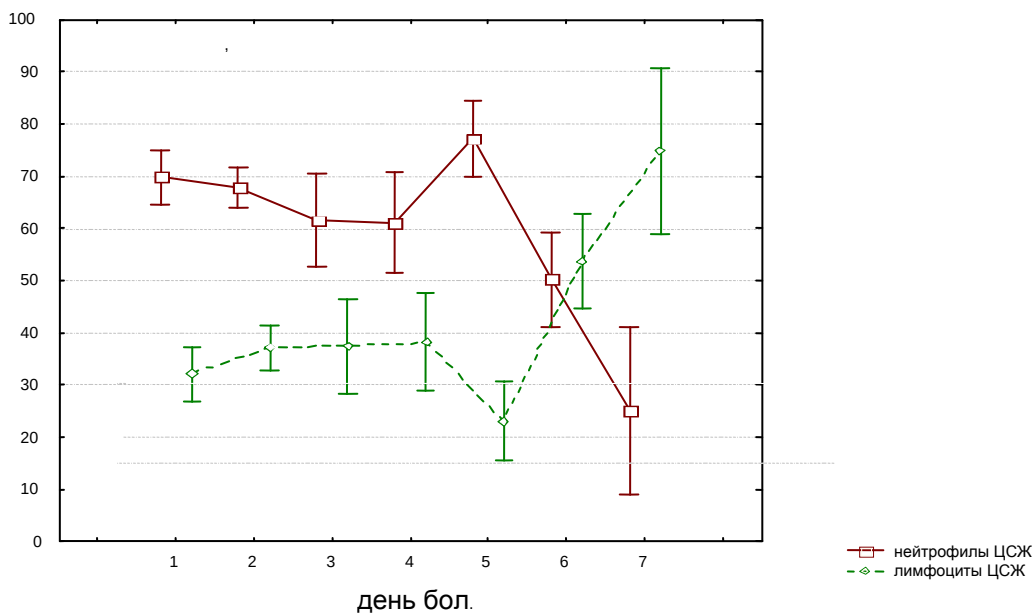


Рисунок 3.3.6 – Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в ЦСЖ

В нашем исследовании пациенты СВV-менингитами были разделены на две группы – дети с низкими показателями нейтрофилов $2,40 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, удельный вес нейтрофилов в лейкоцитарной формуле – $38,8 \pm 1,8\%$ ($n=19$, (19,4%), первая группа) и с высокими показателями нейтрофилов $5,15 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$, удельный вес нейтрофилов в лейкоцитарной формуле – $67,8 \pm 1,9\%$ ($n=38$, (52,6%), вторая группа) и удалось выявить два типа перестройки иммунной системы у детей при менингеальной форме Коксаки В-инфекции (таблица 3.3.9).

Таблица 3.3.9 – Иммунологические показатели при СВV-менингитах у детей с низким и высоким уровнем нейтрофилов крови

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	I исследование				II исследование			
	Первая группа, $n=19$ (низкий уровень нейтрофилов)		Вторая группа, $n=38$ (высокий уровень нейтрофилов)		Первая группа, $n=19$ (низкий уровень нейтрофилов)		Вторая группа, $n=38$ (высокий уро- вень нейтрофи- лов)	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Лейкоциты	5,50	0,43	8,17↑#	0,49	6,23	0,43	7,50↑#	0,32
Лимфоциты	2,05	0,15	2,33	0,12	2,84	0,20	2,65	0,12
Моноциты	0,50	0,03	0,51	0,03	0,53	0,05	0,57	0,04
Нейтрофилы	2,40	0,16	5,15↑#	0,21	2,86	0,30	4,28↑#	0,33
АФ ней	2,26	0,14	4,53↑#	0,34	2,64	0,26	3,73↑#	0,25
NK	0,51	0,08	0,42	0,04	0,41	0,06	0,37	0,04
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	2,33	0,48	1,25↓#	0,18	3,33	1,17	1,80	0,36
CD 3 ⁺	1,46	0,15	1,54	0,09	2,01	0,14	1,86	0,10
CD 4 ⁺	0,79	0,07	0,81	0,06	0,96	0,11	0,94	0,07
CD 8 ⁺	0,74	0,11	0,63	0,04	0,86	0,11	0,77	0,04
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,87	0,16	0,52↓#	0,04	0,71	0,09	0,61	0,05
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,08	0,01	0,07	0,01	0,08	0,01	0,08	0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,36	0,06	0,22↓#	0,02	0,32	0,04	0,28	0,03
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,06	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /ст.	0,09	0,02	0,06↓#	0,01	0,08	0,01	0,07	0,01
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /сп.	0,06	0,01	0,06	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,66	0,12	0,39↓#	0,03	0,56	0,09	0,51	0,04
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,06	0,01	0,05	0,01	0,07	0,02	0,05	0,01

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Нами установлена зависимость $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, от уровня нейтрофилов в крови: при повышении уровня нейтрофилов в крови происходит снижение численности функционально активных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины.

В первой группе (дети с низкими показателями нейтрофилов) преобладало число больных с положительными значениями индекса поляризации, что свидетельствовало о доминировании клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа (64% против 31%, $\chi^2=4,0$, $p=0,04$). Во второй группе (дети с высокими показателями нейтрофилов) у 40% пациентов определялись гуморальные факторы защиты, у 60% – клеточные механизмы иммунного ответа ($p>0,05$). В динамике болезни все различия исчезали, за исключением уровня нейтрофильного лейкоцитоза, который оставался значительно выше во второй группе – $4,28\pm 0,33$ против $2,86\pm 0,30$ ($p<0,01$).

Были выявлены клинические особенности (таблица 3.3.10): продромальный период в первой группе был в 2 раза дольше, чем во второй группе, $p=0,02$; в первой группе продолжительность менингеальных симптомов была короче в 1,7 раза, $p=0,03$. При одинаковом уровне стартового плеоцитоза и удельного веса нейтрофилов в ЦСЖ, задержка санации ликвора наблюдалась во второй группе, $\chi^2=5,1$, $p=0,02$.

Таблица 3.3.10 – Клинико-ликворологические показатели при СВВ-менингитах у детей с низким и высоким уровнем нейтрофилов крови

Показатель	Первая группа, n=19 (низкий уровень нейтрофилов)	Вторая группа, n=38 (высокий уровень нейтрофилов)	p
Продромальный период, дни	4 [2-6]	2 [1-3]	0,02
Менингеальные симптомы, дни	2 [2-4]	3,5 [2-5]	0,03
Плеоцитоз, $\times 10^6/\text{л}$	167 [28-362]	192 [77-484]	
Нейтрофилы, ЦСЖ %	67 [40-75]	74 [50-89]	
Задержка санации ЦСЖ, % (абс.)	11,1% (2)	39,5 % (15)	0,02

Примечание – p – значимые различия между группами.

Выявленные различия, вероятно, свидетельствуют о разных вариантах иммунной перестройки макроорганизма в ответ на Коксаки В вирусы. Несмотря, что развитие вирусной инфекции в значительной мере определяется наличием механизмов адаптивного иммунитета, стартовые показатели врожденного иммунитета (уровень нейтрофилов) оказывают влияние на Т-клеточный иммунитет и дальнейшее течение болезни.

При снижении уровня нейтрофилов происходит содружественная реакция клеток: натуральных киллеров и $CD8^+$ с субпопуляциями $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IL2^+$, ($r=0,65$, $p<0,05$) на фоне кооперации моноцитов и NK ($r=0,65$, $p<0,05$), таким образом, в основном защита осуществлялась за счет взаимосвязи показателей врожденного и клеточного иммунитета (рисунок 3.3.7).

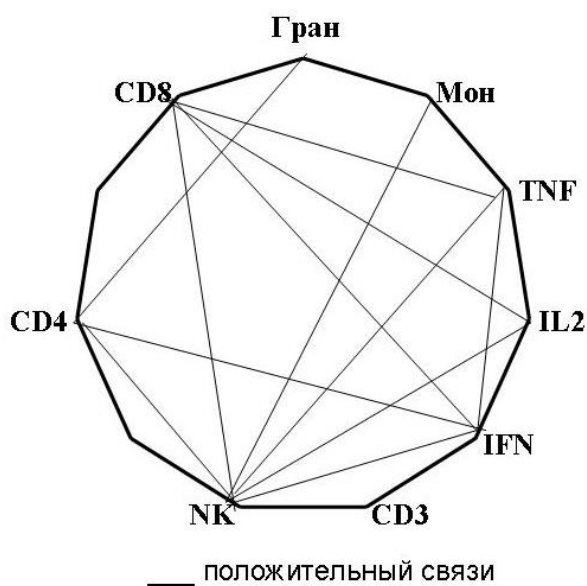


Рисунок 3.3.7 – Корреляционные связи в группе с низким уровнем гранулоцитов

Во второй группе больных (рисунок 3.3.8) при повышении уровня нейтрофилов происходит содружественная реакция клеток врожденного и адаптивного иммунитета: кооперация гранулоцитов и натуральных киллеров ($r=0,6$, $p<0,05$), $CD8^+$ и моноцитов ($r=0,6$, $p<0,05$). Интенсивность взаимосвязей была выше в первой группе (13 против 7).

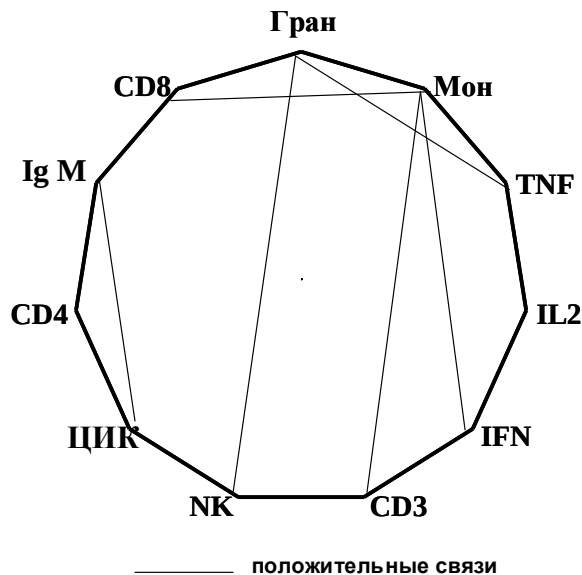


Рисунок 3.3.8 – Корреляционные связи в группе с высоким уровнем гранулоцитов

Таким образом, установлено два типа иммунного реагирования в зависимости от стартовых показателей нейтрофилов в крови у детей при СВВ-менингитах. Стартовые показатели врожденного иммунитета (уровень нейтрофилов) оказывают влияние на Т-клеточный иммунитет и дальнейшее течение болезни. При повышении числа нейтрофилов происходило снижение стимулированных $CD3^{+}$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, что влияло в дальнейшем на санацию ликвора.

Состояние специфического иммунитета при менингеальной форме Коксаки В-инфекции изучено у 109 детей. По итогам серологического обследования больных в ранние сроки болезни антитела обнаруживались у 66-75% детей. В период регресса клинических симптомов частота обнаружения специфических антител возрастала до 73-94%, у 6 детей (5,5%), из числа обследованных, результаты оказались отрицательными.

Динамика титра антител представлена в таблице 3.3.11, из которой видно, что средний показатель титра специфических Ig в остром периоде в сыворотке крови составил $3,7-4,8 \log_2$ в интервал значений от 1:8 до 1: 512. В динамике отмечено нарастание титра антител до $4,6-6,0 \log_2$, при этом максимальные значения составили 1:1024 (при определении антител к аутоштамму Коксаки В).

Таблица 3.3.11 – Показатели среднегеометрических антител $\log_2$ у детей при менингитах, вызванных вирусом Коксаки В

Антитела к вирусам	Острый период		Реконвалесценция		p
	M	m	M	m	
KB 1	3,77	0,37	4,62	0,27	
KB 3	4,84	0,32	5,59	0,36	<0,05
KB 5	3,72	0,35	5,15	0,20	<0,001
Аутоштамм KB	3,69	0,43	6,05	0,31	<0,001

Анализ взаимосвязей специфических антител с показателями врожденного иммунитета выявил, что высокий стартовый уровень натуральных киллеров, и моноцитов соответствует высоким показателям антител в периоде реконвалесценции ($r=0,5$, $p<0,05$).

Со стороны адаптивного иммунитета выявлены положительные корреляционные взаимосвязи специфических антител с уровнем Ig M, что указывает на формирование первичного иммунного ответа у детей с CVB-менингитами. Доказано, что нарастание титра антител в четыре и более раза коррелирует с уровнем стимулированных $CD3^+L4^+$ -клеток ($r=0,5$, $p<0,05$).

Для уточнения специфичности и закономерности иммунной перестройки при Коксаки В-инфекции проведено сопоставление с менингеальной формой клещевого энцефалита (МФ КЭ). В остром периоде заболевания у детей 3-7 лет при CVB-менингите в отличие от менингеальной формы клещевого энцефалита число лейкоцитов было ниже в 2 раза ($p=0,01$), гранулоцитов – в 2,8 раза ($p=0,01$), моноцитов – в 1,4 раза ($p=0,04$), фагоцитирующих нейтрофилов в 2,3 раза ($p=0,02$). Численность натуральных киллеров, в ответ на стимуляцию синтезирующих $IFN\gamma$ ($CD3^+CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$ /ст.) была выше в 2,5 раза ($p<0,05$) при CVB -менингите, чем при МФ КЭ (таблица 3.3.12).

Со стороны адаптивного иммунитета в этот же период при CVB-менингите наблюдались повышенные значения $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов, уровня иммуноглобулина М ($p<0,05$) по сравнению с пациентами МФ КЭ, таблица 3.3.13 . При CVB-менингите было выявлено увеличение числа спонтанных $CD3^+IFN\gamma^-$ -, $CD3^+IL2^-$ -, $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов, уро-

вень их превышал показатели при МФ КЭ примерно в 4-6 раз. Показатели индуцированной продукции $IFN\gamma$, $CD3^+$ -клетками были больше при CVB-менингите, чем при МФ КЭ ($p < 0,01$).

В динамике у детей дошкольного возраста при CVB-менингите сохранялся моноцитоз наряду с увеличением поглотительной способности, снижение показателей спонтанного НСТ-теста по сравнению с пациентами МФ КЭ. В период реконвалесценции при МФ КЭ регистрировались повышенный уровень Ig M и низкие показатели $CD3^+$ -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих $IFN\gamma$, IL2, $TNF\alpha$, IL4 и $CD3^+CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$ по сравнению с детьми при CVB-менингите ($p < 0,05$).

Таким образом, можно выделить следующие закономерности со стороны врожденного иммунитета у детей 3-7 лет при CVB-менингите и МФ КЭ: лейкоцитоз, гранулоцитоз, увеличение числа фагоцитарно активных моноцитов и нейтрофилов, уменьшение численности стимулированных $CD3^+CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$; со стороны адаптивного иммунитета – снижение численности $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов и числа стимулированных $CD3^+IL2^+$ -клеток при высоких значениях стимулированных $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов. Для МФ КЭ у детей 3-7 лет характерны более высокие цифры лейкоцитоза, гранулоцитоза, снижение уровня $CD8^+$ -лимфоцитов и числа спонтанных $CD3^+IFN\gamma^-$, $CD3^+IL2^-$, $CD3^+TNF\alpha^+$ -лимфоцитов. Со стороны гуморального звена отмечалось увеличение уровня Ig M ($p < 0,05$).

В остром периоде заболевания у детей старше 7 лет при CVB-менингите в отличие от менингеальной формы клещевого энцефалита (МФ КЭ) число лейкоцитов, гранулоцитов, моноцитов, фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, стимулированных натуральных киллеров, содержащих $IFN\gamma$, было ниже ($p < 0,05$), таблица 3.3.14.

Со стороны адаптивного иммунитета в этот же период при CVB-менингите наблюдались повышенные значения стимулированных $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IFN\gamma$ -лимфоцитов в отличие от МФ КЭ ($p < 0,05$), таблица 3.3.15.

Таблица 3.3.12 – Показатели врожденного иммунитета при CBV-менингите и менингеальной форме клещевого энцефалита у детей 3-7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	CBV-менингит, n=21		КЭ, МФ, n=10		p	CBV-менингит, n=21		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейкоциты	8,57↑*	0,71	17,31↑*	1,13	0,01	7,25	0,34	6,13	0,57	
Гранулоциты	4,93↑*	0,59	12,79↑*	0,94	0,01	3,39	0,28	2,63	0,40	
Моноциты	0,58↑*	0,03	0,80↑*	0,05	0,04	0,64↑*	0,06	0,42	0,09	
НСТсп, %	12,10	1,60	11,13	2,72		10,14	1,74	19,17	4,32	0,02
НСТст, %	21,19	2,47	17,88	3,51		18,38	2,44	25,83	5,04	
БА, %	34,70	2,17	31,06	5,04		36,78	2,03	34,77	7,21	
Аф моноцитов	0,46↑*	0,02	0,59↑*	0,04		0,52↑*	0,05	16,71	16,32	
АФ мон, %	80,05	1,88	74,36	4,71		82,08	1,78	73,32	14,80	
АФ нейтрофилов	4,33↑*	0,48	9,80↑*	0,53	0,02	2,92	0,19	18,66	16,13	
АФ ней, %	89,41	1,34	76,64	9,39		91,42	1,23	80,01↓*	15,55	
NK	0,48	0,07	0,38	0,14		0,34↓*	0,04	0,34↓*	0,03	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /ст.	0,15↓*	0,03	0,06↓*	0,005	0,04	0,19↓*	0,02	0,10↓*	0,02	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,02	0,001	0,006↓*	0,001	0,02	0,02	0,002	0,01↓*	0,01	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таблица 3.3.13 – Показатели адаптивного иммунитета при СВВ-менингите и менингеальной форме клещевого энцефалита у детей 3-7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	СВВ-менингит, n=21		КЭ, МФ, n=10		p	СВВ-менингит, n=21		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	М		М	m	М	m	
Лимфоциты	3,05	0,22	2,49↓*	0,34	0,04	3,21	0,14	3,25	0,25	
CD 20 ⁺	0,59	0,05	0,60	0,09		0,51	0,05	0,42	0,05	
Ig A, г/л	1,09	0,13	1,15	0,15		0,95	0,16	1,03	0,21	
Ig M, г/л	1,42	0,13	2,11↑*	0,29	0,004	1,37	0,09	2,20↑*	0,35	0,003
Ig G, г/л	8,87	0,73	9,18	0,80		9,19	0,55	9,62	1,64	
ЦИК	67,50↑*	6,85	58,63	14,22		49,24	5,59	27,50	7,35	
CD 3 ⁺	1,97↓*	0,16	1,42↓*	0,24	0,04	2,33	0,12	2,26	0,26	
CD 4 ⁺	1,01↓*	0,09	0,72↓*	0,11	0,04	1,19	0,09	1,12	0,11	
CD 8 ⁺	0,85	0,07	0,54↓*	0,11	0,04	0,99	0,07	0,94	0,14	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,85↑*	0,51	1,77	0,19		2,15↑*	0,68	1,28	0,54	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,63	0,06	0,60	0,08		0,65	0,07	0,47↓*	0,10	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,12↑*	0,01	0,03	0,01	0,01	0,11↑*	0,01	0,03	0,01	0,001
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,28↓*	0,02	0,37↓*	0,07		0,27↓*	0,03	0,37↓*	0,08	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,07↑*	0,008	0,01↓*	0,01	0,04	0,06↑*	0,01	0,01↓*	0,001	0,001
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,09↑*	0,01	0,06↑*	0,02		0,08↑*	0,01	0,05	0,02	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,08↑*	0,01	0,01	0,004	0,04	0,07↑*	0,01	0,02	0,01	0,001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,51	0,06	0,29↓*	0,07	0,04	0,61	0,08	0,48↓*	0,18	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,06↑*	0,007	0,01↓*	0,01	0,01	0,08↑*	0,01	0,01↓*	0,01	0,001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,14	0,42	0,92	0,25		1,48	0,33	0,66	0,24	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таблица 3.3.14 – Показатели врожденного иммунитета при CBV-менингите и менингеальной форме клещевого энцефалита у детей старше 7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	CBV-менингит, n=58		КЭ, МФ, n=10		p	CBV-менингит, n=58		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейкоциты	7,61↑*	0,29	13,09↑*	0,40	0,02	6,90	0,25	7,55	1,13	
Гранулоциты	4,45↑*	0,26	8,97↑*	1,72	0,01	3,92	0,24	4,68	1,11	
Моноциты	0,47	0,02	0,82	0,05	0,01	0,52↑*	0,02	0,41	0,04	0,04
НСТсп, %	9,96	0,98	14,73	2,28	0,02	10,70	1,01	11,25	4,05	
НСТст, %	17,77↓*	1,39	22,64	4,12		18,27↓*	1,51	17,50	3,64	
БА, %	35,66	1,26	33,35	3,32		38,17	1,42	32,71	3,32	
Аф моноцитов	0,38	0,02	0,68↑*	0,08	0,02	0,42↑*	0,02	0,34	0,03	0,03
АФ мон, %	82,11	1,36	83,35	3,21		80,17	1,49	83,05	1,84	
АФ нейтрофилов	4,05↑*	0,21	8,07↑*	1,41	0,001	3,54	0,19	4,28	0,98	
АФ ней, %	91,93	0,64	90,07	2,18		91,65	0,69	92,38	1,17	
NK	0,35↑*	0,03	0,41↑*	0,12		0,34↑*	0,03	0,32	0,07	
CD3 ⁺ D16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,14	0,02	0,08↓*	0,02	0,04	0,14	0,01	0,10↓*	0,03	
CD3 ⁺ D16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,02↑*	0,002	0,005	0,0006	0,02	0,02↑*	0,002	0,03↑*	0,002	0,04

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таблица 3.3.15 – Показатели адаптивного иммунитета при CBV-менингите и менингеальной форме клещевого энцефалита у детей старше 7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	CBV-менингит, n=58		КЭ, МФ, n=10		p	CBV-менингит, n=58		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лимфоциты	2,14↓*	0,11	1,98↓*	0,27		2,45	0,10	2,46	0,23	
CD 20 ⁺	0,39	0,04	0,43	0,07		0,37	0,02	0,31	0,03	
Ig A, г/л	1,31	0,08	1,35	0,19		1,22	0,08	1,16	0,12	
Ig M, г/л	1,71↑*	0,09	1,69↑*	0,22		1,67	0,09	1,88↑*	0,28	
Ig G, г/л	10,89	0,40	11,00	1,70		10,59	0,36	11,19	1,48	
ЦИК	78,69↑*	5,07	57,30↑*	11,38		62,98	4,59	28,86	5,78	0,03
CD 3 ⁺	1,48↓*	0,08	1,22↓*	0,25		1,66	0,07	1,79	0,20	
CD 4 ⁺	0,80↓*	0,05	0,68↓*	0,16		0,87	0,05	0,95	0,13	
CD 8 ⁺	0,58	0,03	0,45	0,08		0,69	0,03	0,71	0,11	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,55↑*	0,18	1,97	0,17		1,96↑*	0,34	1,81	0,17	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,56	0,05	0,33↓*	0,09	0,04	0,60	0,03	0,56	0,03	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,07	0,01	0,08	0,03		0,07	0,01	0,11	0,01	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,29	0,03		0,28↑*	0,02	0,28↑*	0,03	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,05	0,001	0,07	0,01		0,05	0,002	0,08	0,01	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,07	0,01	0,06	0,01		0,07	0,002	0,11	0,01	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,05	0,001	0,06	0,01		0,04	0,001	0,07↑	0,005	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,42	0,04	0,21↓*	0,04	0,04	0,49	0,03	0,36	0,08	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05	0,006	0,02↓*	0,001	0,04	0,04	0,006	0,10↑*	0,01	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,63	0,39	1,40	0,23		2,82	0,40	1,37	0,27	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

При МФ КЭ уровень спонтанных $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоцитов был ниже по сравнению с CVB-менингитом.

В динамике у детей школьного возраста при CVB-менингите сохранялся моноцитоз наряду с увеличением поглотительной способности по сравнению с пациентами МФ КЭ. В период реконвалесценции при МФ КЭ регистрировались повышенный уровень ЦИК и низкие показатели $CD3^+$ -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих $IFN\gamma$ по сравнению с детьми при CVB-менингите ($p < 0,05$).

Таким образом, можно выделить следующие закономерности со стороны врожденного иммунитета при CVB-менингите и МФ КЭ у детей школьного возраста: лейкоцитоз, гранулоцитоз, увеличение числа фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов и натуральных киллеров; со стороны адаптивного иммунитета – лимфопению, увеличение уровня Ig M и ЦИК.

Для МФ КЭ у детей старше 7 лет характерны более высокие цифры лейкоцитоза, гранулоцитоза и снижение числа $CD3^+IFN\gamma^-$ и стимулированных $CD3^+TNF\alpha^+$ -лимфоцитов.

Резюме. Менингеальная форма Коксаки В-инфекции у детей развивалась остро, с появления фебрильной лихорадки, общемозговых симптомов и менингеального синдрома, при этом преобладали признаки инфекционного токсикоза (длительная лихорадочная реакция, слабость, отсутствие аппетита), у 72% больных отмечался трехзначный плеоцитоз, смешанного характера и доминировали нейтрофилы. На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 61,4% детей. В остром периоде заболевания изменения фагоцитарного звена характеризовались гранулоцитозом, моноцитозом и увеличением поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов ($p < 0,05$). Указанные изменения отражают вирусиндуцированную модуляцию иммунного ответа. Активированные макрофаги способствуют росту численности $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины, что приводит к активации клеточного иммунитета и ограничивает воспалительный процесс.

Со стороны адаптивного иммунитета выявлены положительные корреля-

ционные взаимосвязи специфических антител с уровнем Ig M, что указывает на формирование первичного иммунного ответа у детей с CVB-менингитами. Доказано, что нарастание титра антител в четыре и более раза коррелирует с уровнем стимулированных $CD3^+L4^+$ -клеток ($r=0,5$, $p<0,05$).

Установлено два типа иммунного реагирования в зависимости от стартовых показателей нейтрофилов крови у детей при CBV-менингитах. Показана зависимость $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, от уровня нейтрофилов в крови: при повышении уровня нейтрофилов в крови происходит снижение численности функционально активных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины. Доказано, что задержка санации ликвора наблюдалась у 39,5 % детей с высокими показателями нейтрофилов в крови (более $5,15\pm0,21\times10^9/\text{л}$ или $67,8\pm1,9\%$), $\chi^2=5,1$, $p=0,02$. Адаптивный иммунитет основан на индивидуальном распознавании антигенов, что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета обеспечивает благоприятное течение инфекционного процесса с формированием специфического гуморального и клеточного иммунитета.

3.4. Клинико-иммунологические особенности Коксаки В2-, В3-, В4- и В5-менингитов у детей

Сопоставление клинико-лабораторной и иммунологической картины проведено при менингитах, вызванными разными серотипами Коксаки В вируса, методом дисперсионного анализа.

Основной целью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) является исследование значимости различия между средними с помощью сравнения (анализа) дисперсий. Разделение общей дисперсии на несколько источников, позволяет сравнить дисперсию, вызванную различием между группами, с дисперсией, вызванной внутригрупповой изменчивостью. Исходным материалом для дисперсионного анализа служат данные исследования трех и более выборок: $x_1, \dots, x_n$, которые могут быть как равными, так и неравными по численности, связанными, так и несвязанными. Целью дисперсионного анализа является проверка статистической значимости различия между средними (для групп или переменных). Если это различие значимо, нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза о существовании различия между средними групп [66].

В нашем случае мы имели четыре несвязанные группы пациентов неравные по численности: CVB2-менингит, $n=22$; CVB3-менингит, $n=16$; CVB4-менингит, $n=15$; CVB5-менингит, $n=48$. Проведенный предварительный анализ выявил, что количественные признаки в группах отличались от нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому использовался метод ANOVA Краскела-Уоллиса, медианный тест.

Клиническая картина менингеальной формы энтеровирусной инфекции, вызванной разными серотипами Коксаки В вируса характеризовалась острым началом болезни с подъемом температуры до фебрильных цифр, головной болью, рвотой, менингеальные симптомы определялись с первого дня и сохранялись в течение четырех-семи дней, герпангина встречалась у одного пациента при KB3- и у двух детей – при KB5-инфекции.

Таблица 3.4.1 – Клиническая характеристика при CVB-менингитах, вызванных разными серотипами, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Коксаки В2 n=22	Коксаки В3 n=16	Коксаки В4 n=15	Коксаки В5 n=48	p<0,05
	1	2	3	4	
Головная боль	3,0 [2, 0-4,0]	2,0 [2,0-3,5]	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	
Рвота	1,0 [1,0-2,00]	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	
Ригидность мышц затылка	3,0 [2,0-4,0]	2,5 [2,0-4,0]	3,0 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	
С-м Кернига	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,5 [2,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	
С-м Брудзин- ского	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [1, 0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	
Лихорадка	2,5# [2,0-3,0]	3,0# [2,0-5,0]	3,0# [2,0-3,0]	4,0# [3,0-5,0]	1:2,4 3:4
Катаральный синдром	2,0 [1,0-4,0]	2,0 [1,0-2,5]	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, p<0,05.

Анализируя клиническую картину менингитов, вызванных разными серотипами вируса Коксаки В, установлено различие в продолжительности лихорадочного периода, медиана этого симптома при CVB5-менингите составила 4 дня, при CVB3-менингит – 3 дня и при CVB2-менингите – 2,5 дня ($\chi^2_3=9,8$, p<0,05), рисунок 3.4.1, других различий не выявлено.

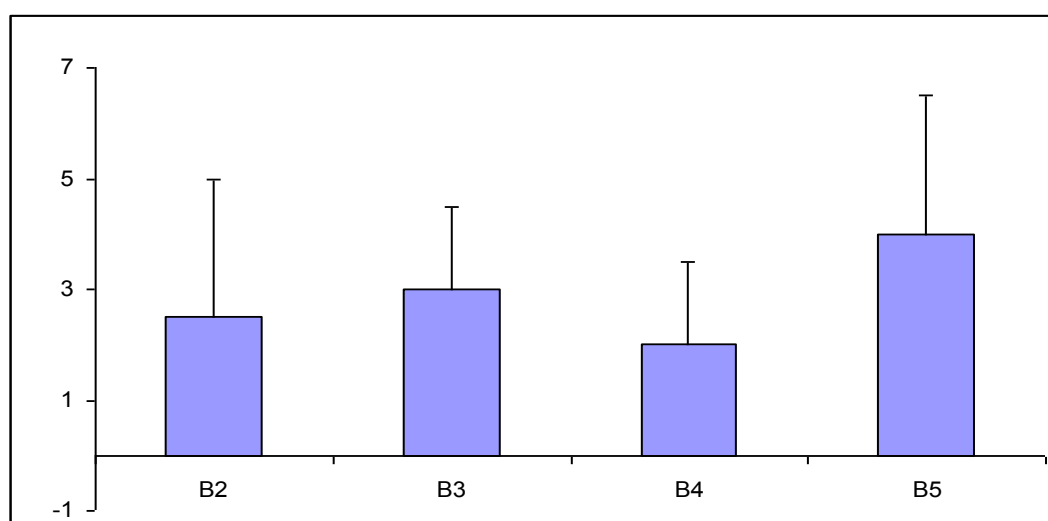


Рисунок 3.4.1 – Продолжительность лихорадки при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей

Исследование цереброспинальной жидкости у больных разных этиологических вариантов вируса Коксаки В в острый период болезни позволило выявить межгрупповые различия в уровне плеоцитоза ($\chi^2_3=15,6$, $p<0,003$), наименьшие медианы наблюдались при KB2- и KB4-менингитах ($70 \times 10^6/\text{л}$ и $90 \times 10^6/\text{л}$ соответственно) и наибольшие данные – при KB3-менингитах ($336 \times 10^6/\text{л}$); в количестве нейтрофилов – ($\chi^2_3=21,7$, $p<0,002$), лимфоцитов – ($\chi^2_3=11,5$, $p<0,02$), уровне белка – ($\chi^2_3=12,6$, $p<0,01$). Установлено, что независимо от серотипа вируса преобладал нейтрофильный плеоцитоз (таблица 3.4.2).
Таблица 3.4.2 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^6/\text{л}$	Коксаки В2 n=22	Коксаки В3 n=16	Коксаки В4 n=15	Коксаки В5 n=48	p<0,05
	1	2	3	4	
Цитоз	70# [34-227]	336,0# [120,5-442,0]	90,0# [26,0-149,0]	204,5# [96,0-498,5]	1:2,4 3:2,4
Нейтрофилы	54,5# [16-89]	202,0# [87,5-318,5]	60,0# [16,5-89,5]	132,0# [50,0-294,0]	1:2,4 3:2,4
Лимфоциты,	24# [11,0-52,5]	56,0# [24,5-128,0]	15,0# [5,0-70,0]	54,0# [21,0-123,0]	1:2,4 3:2,4
Белок, г/л	0,48 [0,31-0,57]	0,55# [0,33-0,65]	0,27# [0,25-0,40]	0,40 [0,33-0,54]	3:1,2

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, $p<0,05$.

В остром периоде заболевания в крови отмечен гранулоцитоз, моноцитоз, увеличение поглотительной активности нейтрофилов, числа натуральных киллеров ($p<0,05$) на фоне низких показателей стимулированного НСТ-теста ($p<0,05$).

Сопоставление показателей врожденного иммунитета у детей с CVB-менингитами в четырех группах (CVB2-менингит, n=22; CVB3-менингит, n=16; CVB4-менингит, n=13; CVB5-менингит, n=48) позволило установить следующие особенности: группы CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитов отличались по количеству моноцитов ($\chi^2_3=9,12$, $p=0,03$) и CVB 2- и CVB 4-менингиты – по числу функционально активных нейтрофилов ($H_3=8,3$, $p=0,04$), таблица 3.4.3 .

Таблица 3.4.3 – Показатели врожденного иммунитета при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель, х10 ⁹ /л	Коксаки В2 n=22	Коксаки В3 n=16	Коксаки В4 n=15	Коксаки В5 n=48	p<0,05
	1	2	3	4	
Лейкоциты	5,60 [4,50-8,50]	6,10 [4,50-7,50]	8,60# [5,90-10,00]	6,75 [5,20-8,90]	
Гранулоциты	2,51 [1,89-3,03]	3,44 [2,51-3,82]	4,31# [3,00-5,83]	3,56# [2,78-6,27]	3:4
Моноциты	0,52# [0,45-0,62]	0,46# [0,40-0,51]	0,54# [0,48-0,84]	0,43# [0,36-0,60]	1,2:4
НСТсп, %	7,00 [6,00-14,00]	12,00 [4,00-17,00]	10,50 [8,00-20,50]	8,50 [4,00-14,00]	
НСТст, %	15,00# [9,00-31,00]	18,00# [12,00-24,00]	25,50 [13,00-33,00]	16,00# [10,00-24,00]	3:1,2,4
БА, %	38,50# [27,60-47,70]	33,90 [28,90-39,00]	34,00 [31,60-38,55]	35,20 [27,30-43,50]	
Аф моноцитов	0,42 [0,32-0,49]	0,40 [0,32-0,41]	0,45 [0,40-0,66]	0,36 [0,29-0,44]	
АФ мон.,%	86,40 [71,60-88,90]	84,80 [75,40-87,30]	79,15 [74,80-88,75]	85,15 [77,20-91,70]	
АФ нейтрофи- лов	2,30# [1,70-2,85]	3,20 [2,41-3,51]	4,03# [2,74-5,16]	3,23# [2,61-5,83]	1:3,4
АФ ней.,%	92,30 [88,60-95,80]	91,60 [90,10-95,60]	90,40 [87,50-93,95]	92,00 [88,40-95,50]	
NK	0,47# [0,27-0,78]	0,21# [0,11-0,30]	0,40 [0,23-0,59]	0,32 [0,21-0,41]	1:2
CD3-IFN γ +/ст.,	0,12 [0,09-0,20]	0,13 [0,07-0,17]	0,11 [0,06-0,21]	0,11 [0,07-0,19]	
CD3-IFN γ +/сп.,	0,02 [0,01-0,03]	0,01 [0,01-0,03]	0,01 [0,00-0,01]	0,02 [0,01-0,03]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, p<0,05.

В острый период заболевания при CBV-менингите в периферическом кровотоке наблюдалась CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфопения, наряду с увеличением числа Т-клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) (p<0,05) и CD3⁺-клеток, спонтанно синтезирующих TNF α , IL2 и IL4 (таблица 3.4.4).

Таблица 3.4.4 – Показатели адаптивного иммунитета при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель, x10 ⁹ /л	Коксаки В2 n=22	Коксаки В3 n=16	Коксаки В4 n=15	Коксаки В5 n=48	p<0,05
	1	2	3	4	
Лимфоциты	2,23 [1,60-2,73]	2,13# [1,48-2,48]	3,59# [2,54-3,67]	2,34 [1,68-2,83]	2:3
CD 20 ⁺	0,29 [0,20-0,39]	0,32 [0,25-0,40]	0,65 [0,41-0,86]	0,38 [0,25-0,61]	
Ig A, г/л	1,25 [0,90-1,90]	1,10 [0,80-1,30]	1,15 [0,70-1,35]	1,20 [0,70-1,80]	
Ig M, г/л	1,90# [1,50-2,30]	1,70# [1,20-2,20]	1,35 [1,20-1,80]	1,35 [1,10-1,90]	1,2: 3,4
Ig G, г/л	11,00 [8,30-14,10]	11,00 [7,40-13,60]	7,95 [6,60-13,65]	9,95 [7,70-11,90]	
ЦИК, ед.	93,00# [74,00-99,00]	75,00 [39,00-106,00]	75,00 [65,00-113,00]	61,00# [45,00-90,00]	4:1
CD 3 ⁺	1,27# [0,99-1,67]	1,31# [1,04-1,60]	2,37 [1,38-2,61]	1,48# [1,02-1,90]	3:1,2,4
CD 4 ⁺	0,64# [0,45-0,74]	0,70# [0,57-0,87]	1,20 [0,73-1,50]	0,80# [0,61-1,00]	1,2,3:4
CD 8 ⁺	0,56 [0,42-0,73]	0,63 [0,39-0,84]	0,75 [0,56-1,02]	0,57 [0,39-0,80]	
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,25 [0,59-2,00]	1,33 [0,60-2,39]	0,73 [0,46-1,76]	0,88 [0,51-2,10]	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,56 [0,36-0,87]	0,50 [0,39-0,67]	0,62 [0,38-0,88]	0,52 [0,29-0,69]	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,06 [0,04-0,09]	0,07 [0,06-0,12]	0,10# [0,08-0,12]	0,06 [0,04-0,11]	3:1,2,4
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,28# [0,24-0,29]	0,19 [0,14-0,28]	0,26# [0,24-0,30]	0,18# [0,14-0,26]	4:1,2
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,05 [0,01-0,08]	0,05 [0,04-0,07]	0,08# [0,07-0,13]	0,05 [0,02-0,06]	3:1,2,4
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,05 [0,04-0,09]	0,06 [0,05-0,10]	0,06 [0,05-0,10]	0,06 [0,03-0,10]	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,04 [0,02-0,06]	0,05# [0,04-0,09]	0,08# [0,07-0,09]	0,05# [0,03-0,07]	3:1,2,4
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,48 [0,34-0,68]	0,45 [0,33-0,52]	0,39 [0,29-0,78]	0,33 [0,23-0,49]	1:4
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,03 [0,02-0,07]	0,04 [0,04-0,07]	0,04 [0,03-0,06]	0,05# [0,03-0,07]	1:4
TNK, %	1,15 [0,44-1,63]	1,26 [1,11-2,84]	1,81 [0,42-2,28]	2,05# [0,87-4,11]	4:1,2

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, p<0,05.

Изменения адаптивного иммунитета при менингитах, вызванными разными серотипами вируса Коксаки В, характеризовались неоднородным содержанием $CD4^+$ -клеток: при CVB2-менингите – $0,64 \times 10^9/\text{л}$ [$0,45-0,74 \times 10^9/\text{л}$], при CVB3-менингите – $0,70 \times 10^9/\text{л}$ [$0,57-0,87 \times 10^9/\text{л}$], при CVB4-менингите – $1,19 \times 10^9/\text{л}$ [$0,73-1,49 \times 10^9/\text{л}$], при CVB5-менингите – $0,80 \times 10^9/\text{л}$ [$0,61-1,00 \times 10^9/\text{л}$], $H_3=10,5$, $p=0,01$; индуцированной продукции интерлейкина 2 $CD3^+$ -клетками: при CVB2-менингите – $0,28 \times 10^9/\text{л}$ [$0,24-0,42 \times 10^9/\text{л}$], при CVB3-менингите – $0,19 \times 10^9/\text{л}$ [$0,14-0,28 \times 10^9/\text{л}$], CVB4-менингите – $0,26 \times 10^9/\text{л}$ [$0,24-0,30 \times 10^9/\text{л}$], при CVB5-менингите – $0,18 \times 10^9/\text{л}$ [$0,14-0,26 \times 10^9/\text{л}$], $\chi^2_3=13,5$, $p=0,003$.

Для выделения общих и частных закономерностей реакций между врожденным и адаптивным иммунитетами проведено сравнение корреляционных связей между менингитами, вызванными разными серотипами вируса Коксаки В, таблица 3.4.5

Таблица 3.4.5 – Достоверные корреляционные связи между врожденным и адаптивными иммунитетами при менингеальной форме Коксаки В-инфекции у детей, r (Spearman), $p < 0,02$

Корреляционные связи между показателями	Коксаки В2 n=22	Коксаки В3 n=16	Коксаки В4 n=15	Коксаки В5 n=48
Аф ней./ АФ мон.	0,7	0,6	0,7	0,7
АФ мон. / NK	0,6	–	0,7	0,6
$CD20^+ / CD4^+$	0,8	0,6	0,7	0,6
$CD8^+ / CD4^+$	–	0,8	–	–
$CD8^+ / NK$	–	–	–	0,4
$CD8^+ / АФ мон.$	0,6	0,5	0,7	0,6
$CD8^+ / CD3^+IFN\gamma^+$	–	0,8	–	0,6
$CD3^+TNF\alpha / АФ мон.$	0,7	0,7	–	–
$CD3^+TNF\alpha / CD8^+$	0,7	–	–	0,7
$CD3^+TNF\alpha / NK$	0,6	–	0,7	–
$CD3^+TNF\alpha / CD3^+IL2^+$	0,7	0,8	0,8	0,7
$CD3^+TNF\alpha / CD3^+IFN\gamma^+$	0,8	0,8	0,7	0,7
$CD3^+IL2^+ / CD3^+IFN\gamma^+$	0,7	0,8	0,8	0,6
$CD3^+IFN\gamma^+ / CD3^+IFN\gamma^+$	–	–	–	0,5
Ig M / ЦИК	0,5	0,6	0,5	0,6
$CD3^+IL4^+ / CD20^+$	0,6	–	–	0,4
$CD3^+IL2^+ / CD8^+$	0,7	–	–	–
$CD3^+IL2^+ / CD20^+$	0,7	0,5	–	0,3
HCT / NK	–	–	0,6	–
HCT / $CD8^+$	–	–	0,7	–

Установлены основные закономерности взаимоотношений между врожденным и адаптивным иммунитетом при Коксаки В-инфекции: кооперация функционально активных фагоцитов (АФ нейтрофилов и АФ моноцитов), иммунокомпетентных клеток (положительные связи между $CD20^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитами) и субпопуляций Т-клеток, содержащих провоспалительные цитокины на фоне ассоциации фагоцитарно активных моноцитов с $CD8^+$ лимфоцитами с развитием первичного иммунного ответа (Ig М и ЦИК).

Выделены особенности адаптивно-компенсаторных реакций иммунной перестройки, зависящие от типа Коксаки В вируса: острый период CVB2-менингита сопровождался кооперацией НК с фагоцитарно активными моноцитами, цитотоксические клеточные реакции соответствовали уровню $CD3^+TNF\alpha^+$; возможно, благодаря межклеточному влиянию $CD3^+IL4^+$ и $CD3^+IL2^+$ на $CD20^+$ лимфоциты в этой подгруппе определялся высокий уровень Ig М. Не исключается, что данные кооперативные связи имели отражение в клинической картине – высокие показатели натуральных киллеров соответствовали непродолжительной лихорадке (Me 2 [1-3]) и двухзначному плеоцитозу (Me 70 [34-227] $\times 10^6$ /л, $r=0,5$, $p=0,04$).

При CVB3-менингите – снижение натуральных киллеров и моноцитов влияло на противовирусную защиту, что приводило к более высокому плеоцитозу (Me 336[120-442] $\times 10^6$ /л), $r=0,45$, $p=0,04$. Наблюдалась кооперация $CD8^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов, цитотоксическими лимфоцитов и $CD3^+IFN\gamma^+$, синергизм между $CD3^+TNF\alpha^+$ и фагоцитарно активными моноцитами. Возможно, данная вариабельность адаптивных механизмов обеспечивала выздоровление, поскольку в этой этиологической подгруппе наблюдался самый высокий плеоцитоз (336×10^6 /л).

К особенностям иммунных реакций при CVB4-менингите можно отнести взаимосвязь стимулированного НСТ-теста и числа цитотоксических клеток ($CD8^+$ и НК). Высокие субпопуляции $CD3^+IL2^+$, $CD3^+IL4^+$ лимфоцитов содействовали двухзначному плеоцитозу (90×10^6 /л), $r=0,5$, $p=0,04$.

CVB5-менингит характеризовался ассоциацией $CD8^+$ и NK, межклеточное взаимодействие регуляторных $CD3^+IFN\gamma^+$ лимфоцитов с $CD8^+$ и натуральных киллеров, содержащих $IFN\gamma$, способствовало активации клеточного ответа и благоприятному исходу, несмотря на более длительный лихорадочный период (до 4-х дней) и трехзначный плеоцитоз. $r=0,5$, $p=0,04$

Для оценки функциональной активности $CD3^+$ -лимфоцитов, продуцирующих $IFN\gamma$, IL2, $TNF\alpha$ и IL4 использовался коэффициент стимуляции, таблица 3.4.6.

Таблица 3.4.6 – Показатели коэффициентов стимуляции цитокинсодержащих $CD3^+$ -клеток крови при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Коксаки B2 n=22	Коксаки B3 n=16	Коксаки B4 n=15	Коксаки B5 n=38	p
	1	2	3	4	
$CD3^+TNF\alpha$	11,03 [6,71-16,73]	6,24 [5,30-8,82]	4,66 [3,67-10,98]	6,55 [4,25-10,91]	
$CD3^+IL2$	7,00# [4,95-25,29]	4,23 [3,88-4,52]	3,63# [2,12-3,70]	4,86 [3,30-9,30]	1:2,3,4 $\chi^2_3=17,6$ $p=0,007$
$CD3^+IL4$	1,60# [0,89-2,54]	1,22 [1,18-1,74]	0,89# [0,71-1,19]	1,33 [1,02-2,12]	1:3 $\chi^2_3=9,6$ $p=0,007$
$CD3^+IFN\gamma$	13,85# [6,25-19,00]	6,39# [3,65-11,15]	10,60 [7,46-20,06]	8,41 [4,26-10,78]	1:2 $\chi^2_3=10$ $p=0,03$

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, $p<0,05$.

Антигенспецифичная иммунологическая перестройка, в ответ на воздействие антигена в острую стадию заболевания у детей с CVB-менингитами связана в большей степени с функциональной активностью цитокин-продуцирующих клеток, чем с их уровнем.

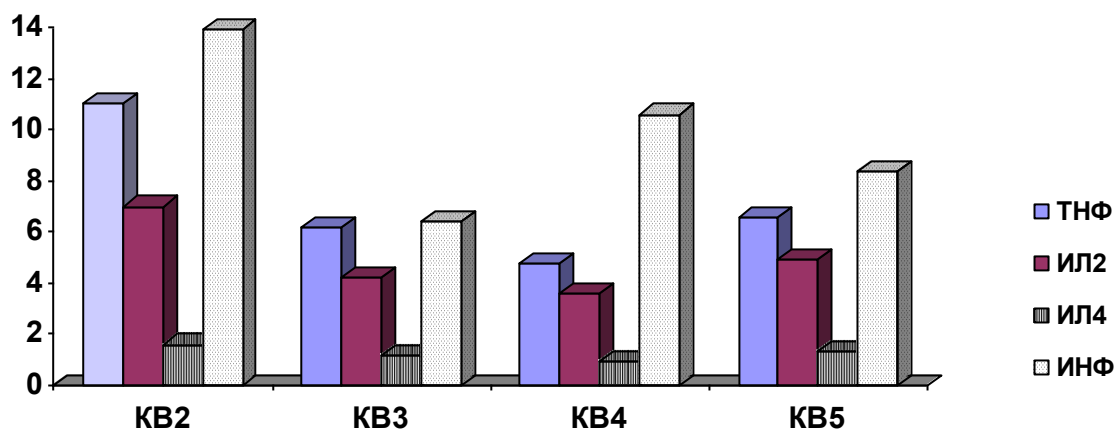


Рисунок 3.4.2 – Коэффициенты стимуляции цитокинсодержащих CD3-клеток крови при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей.

Как видно из рисунка 3.4.2 наименьшие показатели функциональной активности CD3⁺-лимфоцитов крови наблюдались при CVB3-менингитах.

В ответ на антигены возбудителя макроорганизм отвечает развитием специфических иммунных реакций. Мы выделили две подгруппы больных по уровню плеоцитоза при CVB2-, CVB3-, CVB4-, CVB5-менингитах у детей (таблицы 3.4.7 и 3.4.8). При менингеальной форме CVB5-инфекции нейтрофильный плеоцитоз наблюдается у 88% больных, а нейтрофилез в крови у 63% детей. В группе детей с трехзначным плеоцитозом, когда нейтрофилы в крови составляли $5,9 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма $3,36 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$) и наблюдалась высокая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов при супрессии кислородзависимого киллинга, цитотоксические лимфоциты и CD3⁺ клетки, содержащие эндоплазматические цитокины были в норме и превышали численность их в группе детей с двухзначным плеоцитозом. Нейтрофилы при энтеровирусных менингитах выступают как клетки неотложной секреторной помощи, выполняя хелперную функцию как макрофаги в гематоликворном барьере, благодаря чему течение энтеровирусных менингитов благоприятно.

В группе детей с двухзначным плеоцитозом при CVB5-менингите регистрировалась высокая поглотительная способность моноцитов, компенсирующая низкие показатели нейтрофильного фагоцитоза и натуральных киллеров.

При менингеальной форме CVB4-инфекции (при трехзначном и двузначном плеоцитозе) наблюдалась высокая активность полиморфноядерных лейкоцитов наряду с моноцитами и низкое число NK-клеток, т.е. изменения были схожими.

В группе детей с трехзначным плеоцитозом в ликворе при CVB2-менингите отмечена супрессия кислородозависимого киллинга нейтрофилов на фоне функционально активных моноцитов и нейтрофилов, нормальных значений натуральных киллеров.

Изменения со стороны адаптивного иммунитета при менингеальной форме CVB5-инфекции и CVB4-менингите в подгруппе с двухзначным плеоцитозом характеризовались низкими показателями $CD3^+$ клеток при высокой численности $CD3^+TNF\alpha^-$, $CD3^+IL2^-$, $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоцитов.

В группе детей с двухзначным плеоцитозом при CVB2-менингите регистрировалась Т-лимфопения, низкое количество $CD3^+IFN\gamma^+$.

Таблица 3.4.7 – Показатели врожденного системного иммунитета при Коксаки В5-, В4-, В2-менингитах

при трех- и двухзначном плеоцитозе

Показатель, x10 ⁹ /л	Коксаки В5-менингиты		Коксаки В4-менингиты		Коксаки В2-менингиты	
	Трехзначный плеоцитоз, n=33	Двухзначный плеоцитоз, n=14	Трехзначный плеоцитоз, n=6	Двухзначный плеоцитоз, n=9	Трехзначный плеоцитоз, n=8	Двухзначный плеоцитоз, n=14
Нейтрофилы	5,95[4,51-8,90]	2,50[1,98-3,52] #	5,70[4,72-6,78]	3,80[3,10-4,75]	2,70[2,32-3,12]	4,29[3,71-4,69] #
АФ ней	5,21[4,76-7,89]	2,50[1,87-3,12] #	5,20[4,34-6,12]	3,40[2,90-4,21]	2,60[2,24-3,12]	3,30[2,94-3,75]
НСТ %	6,0[4,0-9,0]	7,0[6,0-11,0]	18,0[15,0-21,0]	13,5[10,0-15,0]	14,0[12,0-15,0]	9,0[7,0-12,0]
АФ мон	0,45 [0,35-0,49]	0,45[0,37-0,50]	0,46[0,41-0,52]	0,44[0,39-0,48]	0,44[0,40-0,50]	0,46[0,39-0,51]
NK	0,46[0,37-0,51]	0,24[0,11-0,29]#	0,26[0,19-0,32]	0,39[0,34-0,46]	0,65[0,52-0,72]	0,47[0,42-0,53]

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, p<0,05.

Таблица 3.4.8 – Показатели адаптивного системного иммунитета при Коксаки В5-, В4-, В2-менингитах

при трех- и двухзначном плеоцитозе

Показатель, x10 ⁹ /л	Коксаки В5-менингиты		Коксаки В4-менингиты		Коксаки В2-менингиты	
	Трехзначный плеоцитоз, n=33	Двухзначный плеоцитоз, n=14	Трехзначный плеоцитоз, n=6	Двухзначный плеоцитоз, n=9	Трехзначный плеоцитоз, n=8	Двухзначный плеоцитоз, n=14
CD3 ⁺	1,68[1,35-1,78]	1,20[0,89-1,31]#	2,40[2,11-2,56]	1,7[1,45-2,08]#	1,4[1,19-1,78]	1,11[0,95-1,29]
CD8 ⁺	0,89[0,78-0,97]	0,57[0,46-0,68]	0,72[0,56-0,82]	0,77[0,60-0,95]	0,70[0,52-0,81]	0,63[0,51-0,71]
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,08[0,06-0,10]	0,05[0,01-0,06]#	0,03[0,01-0,05]	0,14[0,11-0,16]#	0,08[0,05-0,10]	0,06[0,03-0,08]
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,06[0,04-0,08]	0,02[0,01-0,03]#	0,04[0,02-0,05]	0,10[0,07-0,12] #	0,07[0,05-0,09]	0,04[0,02-0,06]
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,07[0,05-0,09]	0,04[0,02-0,06]#	0,03[0,01-0,04]	0,06[0,04-0,08]#	0,09[0,07-0,11]	0,03[0,01-0,05]#

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # - значимые различия между группами, p<0,05.

Можно выделить общие закономерности при менингеальной форме Коксаки В-инфекции у детей: независимо от уровня плеоцитоза цереброспинальной жидкости и серотипа возбудителя наблюдалась активация макрофагального звена иммунитета.

Антигенспецифичные особенности при менингеальной форме Коксаки В инфекции: CVB5- и CVB4-менингиты характеризуются более высокими показателями нейтрофилов и их фагоцитарной активности при трехзначном цитозе.

Резюме. Впервые проведенное сравнение клинической картины и системного иммунитета при CVB-менингитах методом дисперсионного анализа позволило выявить воздействие разных серотипов группы Коксаки В энтеровирусов на иммунную перестройку: при Коксаки В2-менингите высокие показатели натуральных киллеров соответствовали непродолжительной лихорадке (Me 2 [1-3]) и двухзначному плеоцитозу (Me 70 [34-227] $\times 10^6$ /л), $r=0,5$, $p=0,04$; при Коксаки В3-менингите – снижение натуральных киллеров и моноцитов влияло на противовирусную защиту, что приводило к более высокому плеоцитозу (Me 336[120-442] $\times 10^6$ /л), $r=0,45$, $p=0,04$; Коксаки В4-менингите – высокие субпопуляции CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺IL4⁺-лимфоцитов содействовали двухзначному плеоцитозу, $r=0,5$, $p=0,04$; при Коксаки В5 инфекции – высокие уровни NK и CD3⁺IFN γ ⁺ и более продолжительный лихорадочный период (Me 4[3-5]), $r=0,5$, $p=0,04$. Установлено, что независимо от этиологии в клеточном составе ЦСЖ доминируют нейтрофилы.

Можно выделить общие закономерности: у детей с CVB-менингитами независимо от серотипа и уровня плеоцитоза наблюдалась активация моноцитарного и нейтрофильного фагоцитоза в крови. Установлены общие адаптивно-компенсаторные реакции при Коксаки В-инфекции: паракринное взаимодействие фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов, иммунокомпетентных клеток (CD20⁺ и CD4⁺) с развитием первичного иммунного ответа (Ig M и ЦИК), клеточных реакций (CD3⁺IL2⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺) на фоне ассоциации фагоцитарно активных моноцитов и цитотоксических лимфоцитов.

Более однотипные антигенспецифичные реакции со стороны адаптивного иммунитета при Коксаки В-менингитах, объясняются временным фактором, поскольку клеточные реакции отстают от врожденного ответа. Наиболее разнонаправленные иммунные реакции наблюдались при CVB5-инфекции с двухзначным плеоцитозом.

Таким образом, было установлено, что семейство энтеровирусов гетерогенно и иммунная перестройка зависит от серотипа вируса Коксаки В, что и определяет клинические варианты и особенности болезни.

3.5. Клинико-иммунологическая характеристика менингеальной формы ЭВИ, вызванной ЕСНО-вирусами

Под наблюдением находилось 78 детей с энтеровирусными менингитами, вызванными вирусами группы ЕСНО, из них от 3-х до 7 лет – 32 ребенка (41,0%), от 7 до 14 лет – 45 (59%) пациентов. Заболевание чаще начиналось остро. В продроме заболевания у 12,8% пациентов отмечался катаральный синдром. Состояние при поступлении расценивалось как среднетяжелое во всех возрастных группах. Повышение температуры до 39,0 С наблюдалось у 76,9% пациентов, у 23,1% (18) детей оставалась на низких субфебрильных цифрах. Температура держалась в течение 2-4 дней (min-1день, max-7 дней) и носила одноволновой характер. На фоне лихорадки у 10% больных отмечался жидкий стул, у 7% - резкие боли в животе, что требовало исключения хирургической патологии. Общеинфекционные симптомы сохранялись от 2 до 7 дней.

У больных синдром поражения центральной нервной системы представлен церебральной гипертензией и менингеальным комплексом. Наиболее ранним и ярким симптомом была головная боль диффузного характера, которая быстро нарастала. Вскоре присоединялись тошнота и рвота (у 86% больных), у некоторых детей – многократная. Продолжительность этих симптомов не превышала 1-2 дней. Головная боль усиливалась при перемене положения тела, движении глазных яблок, от звуковых и зрительных раздражителей, отмечалась общая гиперестезия кожи. Картину внутричерепной гипертензии дополняли такие симптомы как равномерная гиперрефлексия, горизонтальный нистагм, умеренная атаксия. Эти нарушения имели нестойкий, преходящий характер, после люмбальной пункции значительно ослабевали. Цефалгия сохранялась до 3-5 дней. Жалобы на гиперестезию и фотофобию предъявляли 26% больных, таблица 3.5.1.

Таблица 3.5.1 – Частота клинических симптомов при менингеальной форме ЕСНО-инфекции у детей, n=78

Показатель	абс.	%
Головная боль	78	100
Рвота	67	85,9
Полный менингеальный симптомокомплекс	33	42,3
Диссоциированный менингеальный симптомокомплекс	44	57,7
Температура тела 37,1-38,0°C	18	23,1
Температура тела выше 38,1°C	60	76,9
Вялость	34	43,6
Катаральный синдром	10	12,8
Герпангина	4	5,1
Экзантема	11	14,1
HFMD	2	2,6
Диарея	10	12,8
Боли в области живота	7	9

Остро возникающие нарушения ликвородинамики способствовали появлению у 98,7% больных менингеальных симптомов. Сочетание ригидности мышц затылка, симптомов Кернига, Брудзинского при ЕСНО-менингитах выявлено у 42,3% детей, у 57,7% наблюдался диссоциированный симптомокомплекс. Наиболее часто определялась ригидность затылочных мышц (у 98%), затем симптом Кернига (у 92%) и симптомы Брудзинского (у 43%). Менингеальные симптомы держались от 2 до 7 дней (таблица 3.5.2).

Сочетание серозного менингита, герпангины и экзантемы мы наблюдали у 4 больных, в двух случаях розеолезная сыпь предшествовала клинике менингита и на догоспитальном этапе расценивалась как аллергическая.

Клиника герпангины проявлялась в виде болей в горле при глотании на фоне фебрильной лихорадки, при осмотре выявлялась разлитая гиперемия ротоглотки, на небных дужках и мягком небе были видны пузырьковые высыпания до 2 мм в диаметре, имеющие тенденцию к слиянию. Эпителизация слизистой происходила за 2-4 дня.

Таблица 3.5.2 – Продолжительность основных симптомов при менингитах, вызванных ЕСНО-вирусами, дни

Показатель	Me [Q25-Q75]
Головная боль	3 [3-5]
Рвота	1 [1-2]
Ригидность мышц затылка	4 [3-5]
С-м Кернига	3 [2-4]
С-м Брудзинского	2 [1-3]
Фебрильная лихорадка	1 [1-2]
Субфебрильная лихорадки	2 [1-3]
Катаральный синдром.	3 [2-4]
Экзантема	3,5 [2,5-4]
Герпангина	3,5 [3-4]

Мы регистрировали синдром «Hand, foot and mouth disease» (HFMD) при менингите, вызванном энтеровирусом ЕСНО 6.

Клинический пример. Больной М., 3 года 4 месяца. Заболел 26 августа, температура 38,5°C, насморк, на следующий день отмечалась трехкратная рвота, головная боль. 28 августа был госпитализирован. При осмотре состояние среднетяжелое, температура 38°C; мальчик правильного телосложения; бледный, язык обложен белым налетом, на фоне яркой гиперемии небных дужек и задней стенки глотки видны единичные везикулы до 2-2,5 мм в диаметре, окруженные венчиком гиперемии. Носовое дыхание умеренно затруднено, серозные выделения. Шейные лимфоузлы единичные, мягкие, безболезненные. На ладонях и стопах овальные, сероватые пузырьки до 5-7 мм в диаметре заполненные прозрачным содержимым, с ободком гиперемии, безболезненные (рисунок 3.5.1). В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 120 в мин. Ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского (верхний). Со стороны черепно-мозговых нервов и рефлекторной сферы патологии не обнаружено. Проведена диагностическая люмбальная пункция: ликвор опалесцирующий, частыми каплями, плеоцитоз $893 \times 10^6/\text{л}$ (85% нейтрофилов), белок – 0,5 г/л. Обнаружена РНК энтеровируса из ликвора методом полимеразной цепной реакции.

Анализ крови: Нв 124 г/л, лейкоциты – $3,4 \times 10^9$ /л, п/я нейтрофилы-6%, с/я нейтрофилы-64%, лимфоциты-22%, моноциты-8%, СОЭ 17 мм/ч. При вирусологическом исследовании выделен вирус ЕСНО 6 из фекальных проб.

Течение болезни острое, сыпь исчезла на четвертый день госпитализации бесследно, лихорадка держалась три дня, менингеальные симптомы сохранялись до шести дней, ликвор санирован на 18 день болезни.



Рисунок 3.5.1 – Синдром HFMD при ЕСНО 6-инфекции

Таким образом, у детей с менингитами ЕСНО-этиологии в клинике превалирует гипертензионный синдром на фоне общеинфекционных проявлений, течение болезни благоприятно, быстро улучшается самочувствие, исчезают жалобы.

Клеточный состав цереброспинальной жидкости и уровень белка при ЕСНО-менингитах отражены в таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при ЕСНО менингитах у детей, Ме [Q25 -Q75]

Показатель, 10^6 /л	1 исследование	2 исследование
Цитоз	104,00 [50,00-233,50]	16,00 [8,00-20,00]
Нейтрофилы,	53,50 [24,00-142,00]	5,00 [3,00-6,00]
Лимфоциты,	34,00 [14,00-73,00]	14,50 [9,00-26,50]
Белок, г/л	0,40 [0,30-0,50]	0,30 [0,20-0,40]

Количество клеток в ликворе при первой пункции составило 104 [50-234] $\times 10^6$ /л, (min – 13, max – 938×10^6 /л), у 47,4 % больных отмечался двухзначный плеоцитоз. Клеточный состав его был смешанного характера, когда нейтрофи-

лы преобладали (58%), уровень белка был умеренно повышен. Полная нормализация показателей спинно-мозговой жидкости на 16-23 день болезни наблюдалась у 65,4% больных.

Проанализировано состояние ЦСЖ у детей различных возрастных групп: 3-7 лет и старше 7 лет. Достоверной разницы по клеточному составу и уровню белка нами не получено.

Установлено влияние стартовых показателей плеоцитоза на санацию ЦСЖ. Было выделено четыре группы в зависимости от принадлежности клеточного значения плеоцитоза межквартильному интервалу: первая группа – низкий уровень плеоцитоза $12-50 \times 10^6/\text{л}$, $n=20$; вторая группа – $51-100 \times 10^6/\text{л}$, $n=18$; третья группа – $105-233 \times 10^6/\text{л}$, $n=17$; четвертая группа – $233-874 \times 10^6/\text{л}$, $n=23$, таблица 3.5.4.

В первой группе санация ликвора наблюдалась у 12 из 20 детей, во второй группе – у 10 из 18, в третьей группе – у 16 из 17 и в четвертой группе – у 22 из 23 детей, выявлены различия в уровне плеоцитоза при контрольной спинномозговой пункции между группами с низкими и высокими показателями стартового плеоцитоза ($\chi^2=8,7$, $p=0,03$).

Таблица 3.5.4 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при ЕСНО-менингитах у детей

Группы	Показатели		
	Цитоз стартовый, $\times 10^6/\text{л}$	Нейтрофилы, %	Цитоз в реконвалесценции, $\times 10^6/\text{л}$
I	12-50	63 [44-78]	10 [5-24]
II	51-100	35 [26-59]	13 [8-21]
III	105-233	70 [62-81]	6 [5-11]
IV	233- 874	70 [51-79]	8 [4-13]

Как видно из рисунка 3.5.2, наименьшее содержание нейтрофилов в ЦСЖ наблюдалось во второй группе ($\chi^2=13,9$, $p=0,003$).

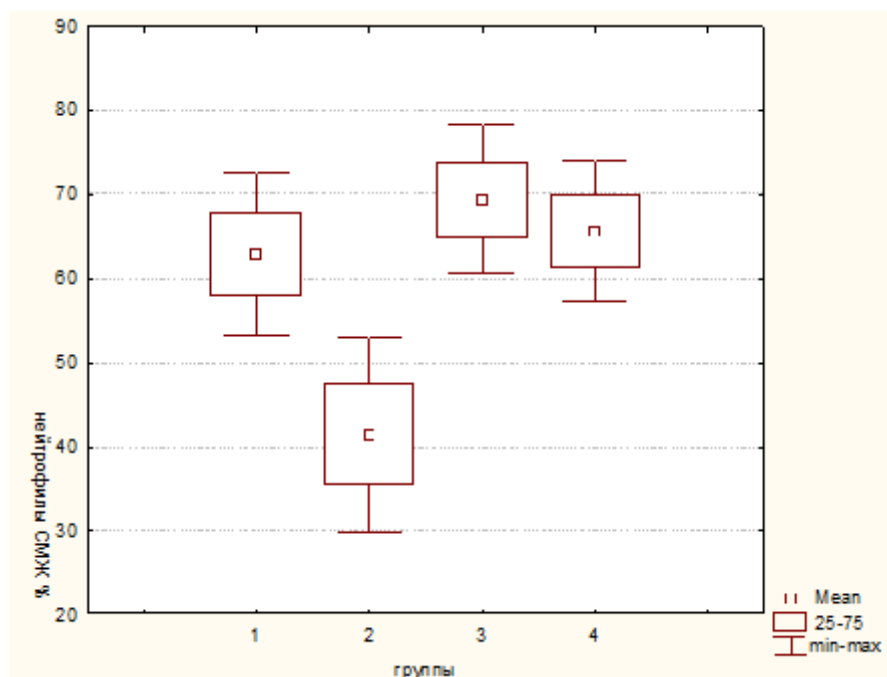


Рисунок 3.5.2 – Относительный уровень нейтрофилов в ЦСЖ в группах I-IV.

Таким образом, при ЕСНО-менингитах у детей низкие показатели стартового плеоцитоза (до $50 \times 10^6/\text{л}$) или двухзначный плеоцитоз лимфоцитарного характера могут служить предикторами затяжной санации ликвора.

Иммунологические исследования, проведенные у 30 детей от трех лет до семи лет и 40 детей старше семи лет, позволили охарактеризовать состояние врожденного и адаптивного иммунитета при менингеальной форме ЕСНО-инфекции. В остром периоде заболевания у детей 3-7 лет наблюдался лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз и увеличение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,05$) на фоне сниженного числа $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+\text{IFN}\gamma^+/\text{сп.}$ (т.е. натуральных киллеров, с внутриклеточным содержанием $\text{IFN}\gamma$), таблица 3.5.5.

Таблица 3.5.5 – Показатели врожденного иммунитета при ЕСНО-менингитах у детей 3-7 лет, $n=30$

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
Лейкоциты	9,21 $\uparrow^*$	0,59	7,26	0,28	0,003
Гранулоциты	4,89 $\uparrow^*$	0,56	4,08	0,60	
Моноциты	0,41 $\uparrow^*$	0,03	0,43 $\uparrow^*$	0,05	
НСТсп, %	10,81	1,73	10,40	1,65	

Продолжение таблицы 3.5.5

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
НСТст, %	14,19	1,77	11,47↓*	1,92	
БА, %	33,07	1,62	38,61	3,98	
Аф моноцитов	0,35	0,02	0,35	0,03	
АФ мон, %	85,79	1,72	87,11	2,37	
АФ нейтрофилов	4,36↑*	0,46	3,79	0,52	
АФ ней, %	91,33	1,11	93,93	1,66	
NK	0,40	0,06	0,46	0,09	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,09↓*	0,02	0,10	0,02	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,02	0,002	0,01↓*	0,003	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В разгар болезни у дошкольников наблюдалась повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,01$). Имелся дефицит CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов. У детей 3-7 лет при менингеальной форме ЕСНО-инфекции базальный уровень CD3⁺IFN γ ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺TNF α ⁺-лимфоцитов был ниже нормативных значений в 2-3 раза на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,01$). При определении ФМАиономицин стимулированных Т-лимфоцитов, содержащих цитокины IL2, IFN γ , IL4 выявлено уменьшение их числа в острую стадию заболевания ($p < 0,001$), таблица 3.5.6.

Таблица 3.5.6 – Показатели адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингитах у детей 3-7 лет, n=30

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
Лимфоциты	3,04↓*	0,22	4,18↑*	0,28	0,001
CD 20 ⁺	0,67	0,06	0,68	0,09	
Ig A, г/л	0,83	0,06	0,70	0,08	
Ig M, г/л	1,49	0,11	1,38	0,16	
Ig G, г/л	9,49	0,44	8,19	0,60	
ЦИК	61,89↑*	5,80	32,13↓*	3,86	0,001
CD 3 ⁺	1,87↓*	0,14	3,08↑*	0,21	0,001
CD 4 ⁺	0,97↓*	0,09	1,66↑*	0,14	0,001
CD 8 ⁺	0,71↓*	0,06	1,15	0,09	0,001
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,04	0,25	0,88	0,22	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,66	0,06	0,81↑*	0,08	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,01↓*	0,004	0,006↓*	0,002	0,04

Продолжение таблицы 3.5.6

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24↓*	0,03	0,48	0,07	0,001
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,01↓*	0,001	0,005↓*	0,0001	0,04
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,02↓*	0,003	0,03	0,002	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,01	0,001	0,01	0,003	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,32↓*	0,05	0,40↓*	0,05	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,008↓*	0,001	0,01↓*	0,002	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,82	0,16	0,85	0,39	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В период реконвалесценции (16-23 день) у дошкольников в периферической крови отмечалась нормализация числа лейкоцитов, сохранялся умеренный моноцитоз на фоне низких показателей стимулированного кислородзависимого киллинга нейтрофилов. Не исключено, что низкий уровень НСТ-теста при менингеальной форме ЭВИ является следствием супрессии резервных возможностей фагоцитоза.

В динамике к третьей неделе заболевания возросло число CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов и стимулированных CD3⁺IL2⁺ ($p < 0,05$), численность CD3⁺TNF α ⁺/ст. увеличилась в динамике и превышала нормативные значения. Базальный уровень Т-клеточных субпопуляций, содержащих TNF α , IL2, IFN γ не достиг показателей нормы ($p < 0,05$).

В острый период энтеровирусных менингитов, вызванных ЕСНО-вирусами, у детей старше 7 лет отмечен гранулоцитоз и увеличение числа натуральных киллеров, но их количество с внутриклеточным содержанием IFN γ было ниже, чем у здоровых детей (таблица 3.5.7).

Наблюдалось увеличение функциональной активности фагоцитоза за счет роста внутриклеточной бактерицидности (завершенность фагоцитоза, БА) и относительных показателей активных моноцитов, что возможно компенсировало инертность кислородзависимого киллинга (снижение стимулированного НСТ-теста, $p < 0,01$ по сравнению с нормативными данными).

Таблица 3.5.7 – Показатели врожденного иммунитета при ЕСНО-менингитах у детей старше 7 лет, n=40

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	7,13	0,32	7,47	0,38	
Гранулоциты	4,52 $\uparrow$ *	0,26	4,15	0,34	
Моноциты	0,37	0,02	0,39	0,03	
НСТсп, %	10,38	1,16	10,42	1,26	
НСТст, %	13,14 $\downarrow$ *	1,48	14,71 $\downarrow$ *	1,45	
БА, %	36,95 $\uparrow$ *	1,37	38,46	1,83	
Аф моноцитов	0,32	0,02	0,35	0,03	
АФ мон, %	88,03 $\uparrow$ *	1,38	86,73	1,27	
АФ нейтрофилов	3,53	0,22	3,77	0,25	
АФ ней, %	92,73	0,74	91,16	1,55	
NK	0,36 $\uparrow$ *	0,04	0,40 $\uparrow$ *	0,05	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10 $\downarrow$ *	0,01	0,10 $\downarrow$ *	0,02	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,004 $\downarrow$ *	0,0006	0,005 $\downarrow$ *	0,0006	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Изменения со стороны адаптивного иммунитета у детей старше семи лет при менингеальной форме ЕСНО-инфекции представлены в таблице 3.5.8. В разгар болезни наблюдалась активация гуморального звена в виде повышения уровня Ig M и циркулирующих комплексов ($p < 0,01$). У пациентов этой возрастной группы имела лимфопения, уменьшение CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$), увеличение CD3⁺HLA-DR⁺. Молекулам HLADR отводится ключевая роль в регуляции всех типов антигенпредставляющих клеток, они ассоциируются с Т-клеточной активацией и выполняют функцию презентации антигенов CD4⁺-клеткам [19, 20].

У школьников при менингеальной форме ЕСНО-инфекции численность спонтанных CD3⁺IFN γ ⁺, CD3⁺IL2⁺, CD3⁺TNF α ⁺, CD3⁺IL4⁺ была ниже нормы в 2-3 раза на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,01$). Количество стимулированных CD3⁺TNF α ⁺-клеток превышало норму в течение всего периода заболевания ($p < 0,05$). Увеличение числа CD3⁺-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IL2 при стимулированном синтезе, отмечалось на третьей заболевания ($p < 0,04$) и превышало уровень здоровых детей ($p < 0,01$).

Таблица 3.5.8 – Показатели адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингитах у детей старше 7 лет, n=40

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование		2 исследование		p
	М	m	М	М	
Лимфоциты	2,12↓*	0,14	2,96↑*	0,17	0,02
CD 20 ⁺	0,35	0,02	0,43	0,04	
Ig A, г/л	1,22	0,08	1,33	0,14	
Ig M, г/л	1,45↑*	0,11	1,13	0,09	
Ig G, г/л	11,12	0,52	10,74	0,92	
ЦИК	61,02↑*	5,63	38,13	4,47	0,006
CD 3 ⁺	1,35↓*	0,10	2,07	0,16	0,003
CD 4 ⁺	0,75↓*	0,05	1,02	0,09	0,004
CD 8 ⁺	0,56	0,06	0,90↑*	0,10	0,03
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,73↑*	0,12	1,74↑*	0,19	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,69↑*	0,07	0,71↑*	0,10	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,01↓*	0,002	0,01↓*	0,002	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,25	0,03	0,34↑*	0,03	0,04
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,009↓*	0,001	0,01↓*	0,002	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,02↓*	0,002	0,02↓*	0,002	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,007↓*	0,001	0,009↓*	0,001	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,39	0,04	0,50	0,09	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,007↓*	0,0008	0,008↓*	0,001	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,00	0,24	1,89	0,23	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В период санации ликвора у школьников при ЕСНО-менингите сохранялись низкие показатели стимулированного кислородзависимого киллинга нейтрофилов, увеличение числа натуральных киллеров, но их количество с внутриклеточным содержанием IFNγ оставалось низким в динамике. Значения индуцированного НСТ-теста характеризуют активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и рассматриваются как критерий их готовности к завершённому фагоцитозу. Низкие показатели НСТ-теста в нейтрофилах при вирусной инфекции могут обуславливаться подавляющим воздействием вирусов на гранулоциты [59]. Кроме того, ингибицию образования внеклеточных активных форм кислорода нейтрофилам можно рассматривать как положительный эффект, так как их избыточное образование лежит в

основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы [16].

В стадию реконвалесценции возрос уровень лимфоцитов за счет Т-клеточных субпопуляций, но базальная численность цитокинсодержащих клеток осталась низкой, нормализовались показатели гуморального иммунитета.

Для оценки функциональной активности $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, IL2, $TNF\alpha$ и IL4 использовался коэффициент стимуляции. Коэффициенты стимуляции про- и противовоспалительных цитокинов при ЕСНО-менингите у детей 3-7 лет и старше 7 лет отражены на рисунках 3.5.3 и 3.5.4.

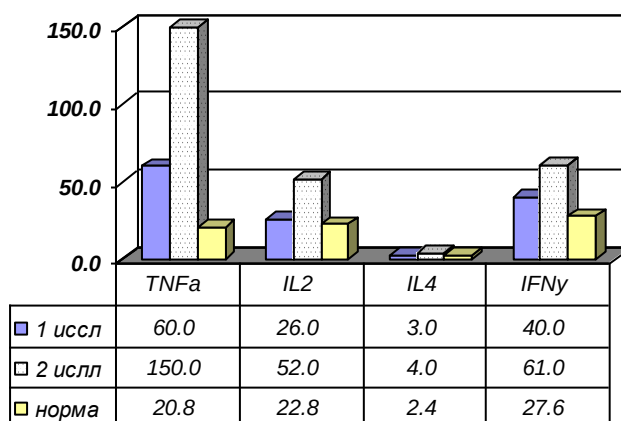


Рисунок 3.5.3 – Значения коэффициентов стимуляции $CD3^+$ -лимфоцитов при ЕСНО-менингите у детей 3-7 лет, n=30

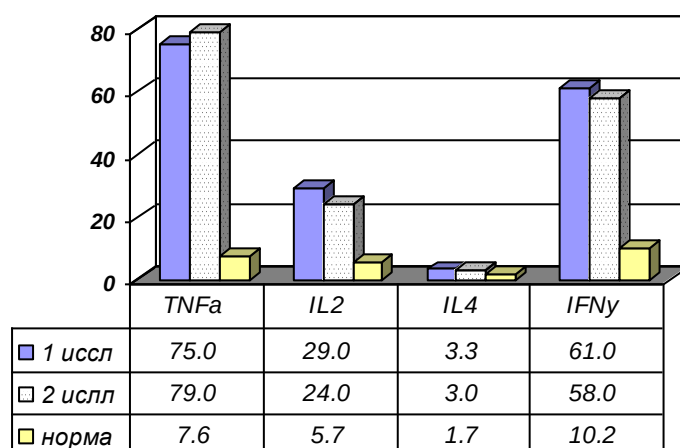


Рисунок 3.5.4 – Значения коэффициентов стимуляции $CD3^+$ -лимфоцитов при ЕСНО-менингите у детей старше 7 лет, n=40

Подъем функциональной активности $CD3^+IFN\gamma^+$ -, $CD3^+IL2^+$ -, $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IL4^+$ -клеток в острый период и период реконвалесценции проявлялся увеличением коэффициента стимуляции этих субпопуляций лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,01$). Увеличение индекса стимуляции было обусловлено низкими показателями спонтанной цитокинсинтезирующей способности $CD3^+IFN\gamma^+$ -, $CD3^+IL2^+$ -, $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IL4^+$ - клеток, ($r = -0,4$; $r = -0,4$; $r = -0,6$; $r = -0,3$; $p < 0,05$), т.е. между этими показателями существует обратно пропорциональная зависимость. Возможно, в результате инфекции у больного под действием ЕСНО-вирусов уменьшается численность спонтанных $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток, в 2-3 раза, но при этом сохраняется их способность отвечать на поликлональные активаторы *in vitro*, вследствие чего и возрастает коэффициент стимуляции.

Анализ преимущественной направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типа проведен с использованием индекса поляризации (ИП), который рассчитывался по формуле:

$$ИП = \frac{CD3^+/IFN\gamma^+ - CD3^+/IL4^+}{CD3^+/IL4^+}$$

Положительные значения ИП свидетельствуют о преобладании клеточно-опосредованных механизмов в иммунном ответе, отрицательные значения указывают на ведущую роль гуморального звена.

Соотношение Th1/Th2 в ходе болезни изменяется: в первые дни болезни у дошкольников и школьников с ЕСНО менингитами в 42% и 51% (соответственно) отмечались отрицательные значения, что свидетельствует о поляризации иммунного ответа в сторону гуморального звена и у 16% и 27% преобладание клеточного звена, на 3-й неделе болезни переключение на клеточные механизмы защиты произошло у 80% дошкольников и 22% школьников ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,04$), рисунки 3.5.5 и 3.5.6.

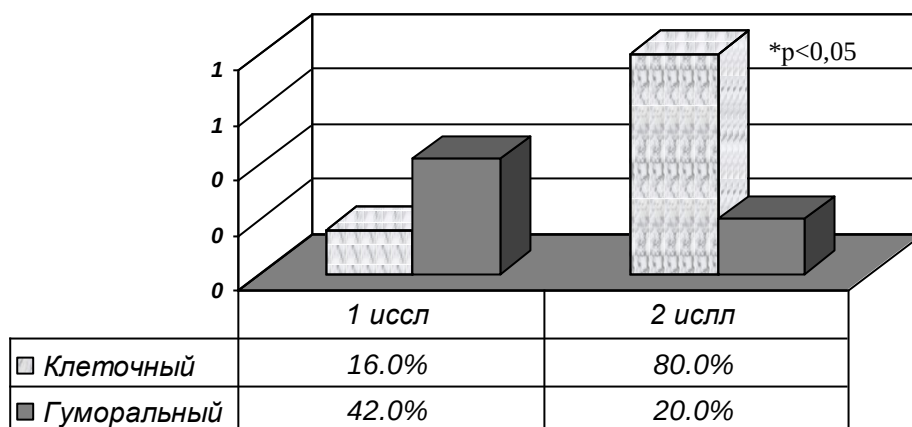


Рисунок 3.5.5 – Показатели ИП в остром периоде и реконвалесценции при менингеальной форме ЕСНО-инфекции детей 3-7 лет

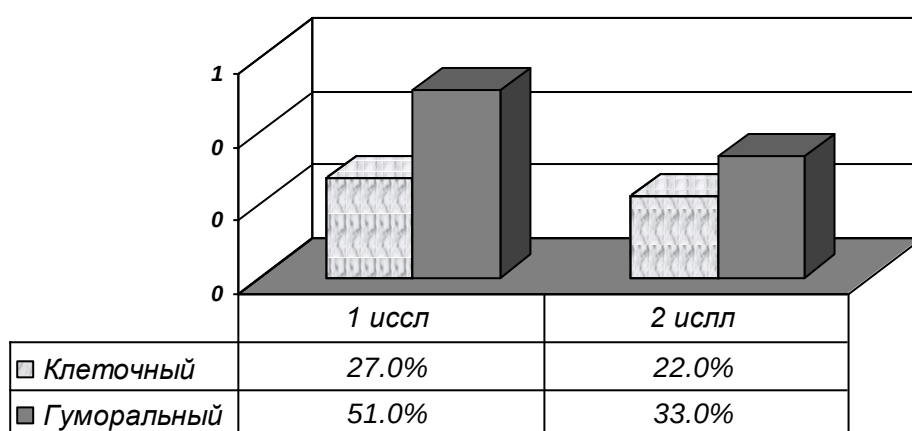


Рисунок 3.5.6 – Показатели ИП в остром периоде и реконвалесценции при менингеальной форме ЕСНО-инфекции у детей 7 старше лет

Важная роль в реализации механизмов врожденной защиты организма при воспалении отводится также клеткам «первой линии защиты» – моноцитам и полиморфноядерным лейкоцитам. Установлена содружественная реакция между натуральными киллерами и фагоцитарно активными моноцитами ($r=0,7$; $p=0,01$), моноцитарным и нейтрофильным фагоцитозом ($r=0,7$; $p=0,005$), кроме того, активность моноцитарного фагоцитоза взаимосвязана с цитотоксическими лимфоцитами ($r=0,5$; $p<0,05$), рисунок 3.5.7.

Участие гуморальных факторов в процессах элиминации антигена, путем развития первичного иммунного ответа, свидетельствовало наличие ассоциации циркулирующих иммунных комплексов с уровнем IgM ($r=0,4$; $p<0,05$).

Наблюдалась кооперация иммунокомпетентных клеток (положительные связи между $CD20^+$ -, $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитами, $r=0,6$, $p=0,01$) и субпопуляций Т-клеток (межклеточные связи $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$, $r=0,8$, $p=0,001$; $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IL2^+$, $r=0,6$, $p=0,0001$; $CD3^+IFN\gamma^+$ и $CD3^+IL2^+$, $r=0,5$, $p=0,001$). Клеточные механизмы защиты осуществлялись $CD3^+$ цитокинсодержащими лимфоцитами: взаимодействие натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов с субпопуляциями $CD3^+$ клеток, содержащими цитокины $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ ($r=0,6$, $p<0,05$). Возможно, провоспалительные цитокины, действуя паракринно на клетки цитотоксичности, уменьшали антигенную нагрузку на ЦНС, поскольку установлена корреляционная зависимость клинических симптомов от уровня $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток: связь между длительностью менингеальных симптомов и $CD3^+IFN\gamma^+$ -, $CD3^+IL2^+$ -клетками ($r= -0,5$; $p<0,05$).

В ответ на воздействие энтеровирусов группы ЕСНО в острую стадию заболевания у детей прослеживалось взаимодействие функционально активных цитокинсодержащих $CD3^+$ -клеток с факторами врожденного иммунитета (в основном с натуральными киллерами, что необходимо для ранней стадии вирусной инфекции): $CD3^+IFN\gamma^+$ и NK, $r=0,6$, $p=0,005$; $CD3^+IL2^+$ и Аф. моноцитов, $r=0,6$, $p=0,03$; $CD3^+TNF\alpha^+$ и NK, $r=0,6$, $p=0,003$. Содружественные реакции врожденного и адаптивного иммунитета обеспечивали регресс клинических симптомов.

В динамике заболевания сохранялись взаимодействия между функционально активными моноцитами и нейтрофилами ($r=0,5$, $p=0,001$), в клеточном звене – кооперация $CD8^+$ -лимфоцитов с $CD3^+IFN\gamma^+$ -клетками ($r=0,5$, $p=0,001$) и $CD4^+$ -лимфоцитами, рисунок 3.5.8. В период элиминации вируса не отмечено взаимосвязей между врожденным и адаптивными звеньями иммунитета. Снижается антигенная нагрузка, меняется скоординированность адаптивно-компенсаторных иммунных реакций.

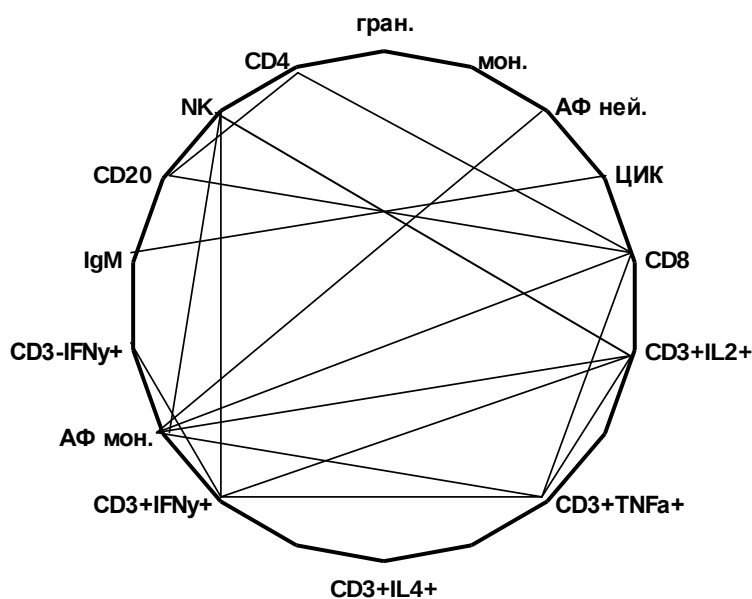


Рисунок 3.5.7 – Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингите у детей, острый период

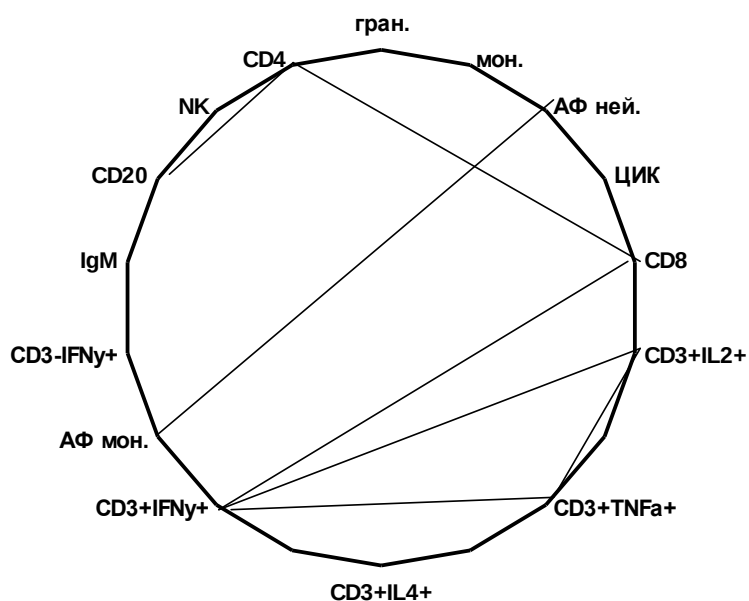


Рисунок 3.5.8– Корреляционные связи врожденного и адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингите у детей, реконвалесценция

Особенностью проявления иммунного ответа при вирусных заболеваниях определяются тем, что вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. Первыми их встречают факторы врожденного иммунитета. Также как и при Коксаки В менингитах у детей с ЕСНО-менингитами в ранние сроки болез-

ни наблюдается нейтрофилез в периферической крови (рисунок 3.5.9) и нейтрофильный плеоцитоз в ликворе (рисунок 3.5.10).

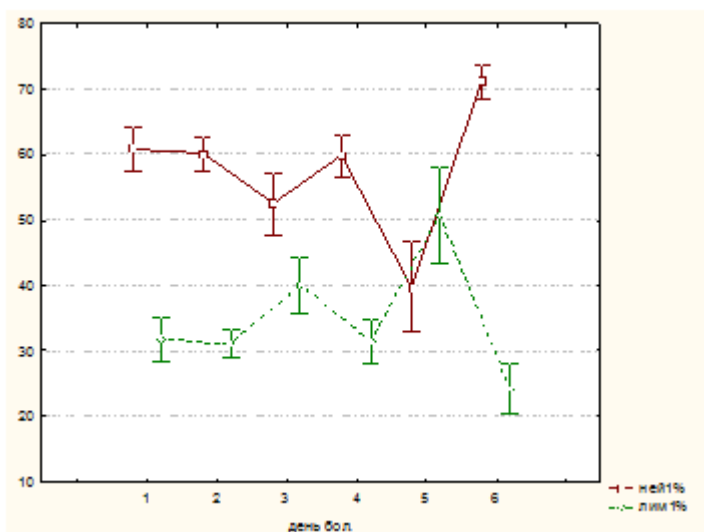


Рисунок 3.5.9 – Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови у детей при менингеальной форме ЕСНО-инфекции

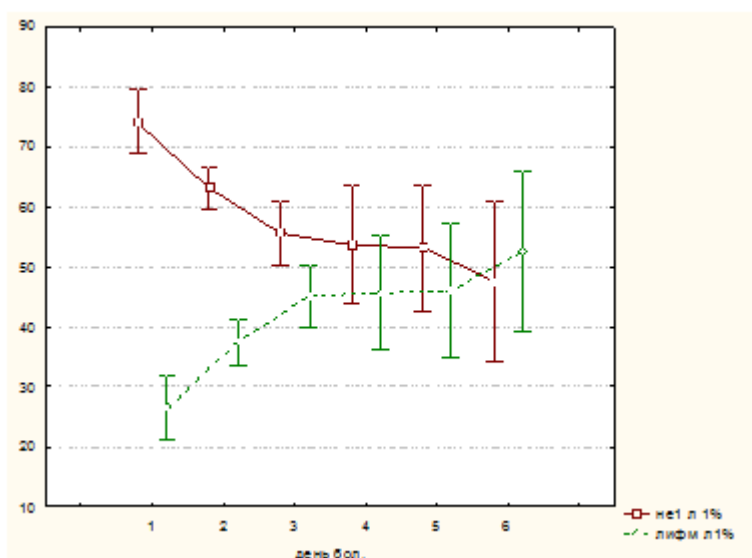


Рисунок 3.5.10 – Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в ликворе у детей при менингеальной форме ЕСНО-инфекции

По аналогии с менингитами Коксаки В этиологии, дети с ЕСНО-менингитами были разделены на две группы – дети с низкими показателями нейтрофилов $2,67 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$, удельный вес нейтрофилов в лейкоцитарной формуле – $37,7 \pm 3,2\%$ (11 пациентов, первая группа) и с высокими показателями нейтрофилов $5,28 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$, удельный вес нейтрофилов в лейкоцитарной формуле – $69,4 \pm 1,9\%$ (30 пациентов, вторая группа), таблица 3.5.9.

У детей с высоким уровнем нейтрофилов наблюдался моноцитоз, увеличение поглотительной активности моноцитов, что возможно приводило к уменьшению ЦИК ($p<0,01$), лимфопения за счет Т-клеток и субпопуляций $CD3^+$ -клеток: стимулированных и спонтанных $CD3^+TNF\alpha$, $CD3^+IFN\gamma$ и спонтанных $CD3^+ IL2$ ($p<0,01$).

Таблица 3.5.9 – Иммунологические показатели при менингеальной форме ЕСНО-инфекции у детей с низким и высоким уровнем нейтрофилов крови

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	I исследование				II исследование			
	Первая группа, n=11 (низкий уровень нейтрофилов)		Вторая группа, n=30 (высокий уровень нейтрофилов)		Первая группа, n=11 (низкий уровень нейтрофилов)		Вторая группа, n=30 (высокий уровень нейтрофилов)	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Лейкоциты	5,55	0,52	10,11↑#	0,58	8,13	1,18	9,24	0,69
Лимфоциты	3,14↑#	0,23	2,34↓#	0,12	4,14↑#	0,48	3,15	0,14
Моноциты	0,40	0,05	0,52↑#	0,03	0,29	0,04	0,48↑#	0,05
Нейтрофилы	2,67↓#	0,22	5,28↑#	0,53	4,75	1,31	4,68	0,50
НСТ сп.,%	5,50	0,90	11,27↑#	1,14	11,6	1,50	9,56	1,07
ЦИК	73,45	8,47	49,15↓#	5,04	41,83	4,87	31,86	5,26
$CD 3^+$	2,34	0,25	1,61↓#	0,09	2,14	0,21	2,81	0,31
$CD 4^+$	1,19	0,14	0,83↓#	0,05	1,06	0,10	1,48	0,20
$CD 8^+$	0,96	0,1	0,66↓#	0,05	0,97	0,11	1,10	0,17
NK	0,41	0,13	0,38	0,06	0,57	0,19	0,38	0,05
АФ мон.	0,27	0,05	0,46↑#	0,04	83,03	2,66	85,35	2,05
АФ ней.	2,54	0,21	4,67↑#	0,43	4,05	0,80	4,23	0,45
$CD3^+TNF\alpha^+/\text{ст.}$	0,85↑#	0,08	0,63↓#	0,07	1,06	0,31	0,83	0,10
$CD3^+TNF\alpha^+/\text{сп.}$	0,02↑#	0,005	0,01↓#	0,001	0,02	0,002	0,01	0,003
$CD3^+IL2^+/\text{ст.}$	0,24	0,04	0,29	0,04	0,37	0,12	0,42	0,06
$CD3^+IL2^+/\text{сп.}$	0,02↑#	0,002	0,008↓#	0,001	0,01	0,002	0,01	0,003
$CD3^+IL4^+/\text{ст.}$	0,02	0,001	0,02	0,002	0,03	0,001	0,02	0,002
$CD3^+IL4^+/\text{сп.}$	0,013	0,003	0,008	0,001	0,01	0,003	0,01	0,002
$CD3^+IFN\gamma^+/\text{ст.}$	0,47↑#	0,10	0,30↓#	0,03	0,56	0,10	0,49	0,11
$CD3^+IFN\gamma^+/\text{сп.}$	0,01↑#	0,002	0,005↓#	0,0007	0,008	0,001	0,01	0,007

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: # – значимые различия между группами, $p<0,05$.

У детей при менингеальной форме ЕСНО-инфекции в первой группе были выше показатели Т-клеточного звена иммунитета, на фоне повышенного

уровня активных $CD3^+TNF\alpha^+$ - и $CD3^+IFN\gamma^+$ -клеток, по сравнению со второй группой ($p<0,01$).

Были выявлены клинические особенности (таблица 3.5.10): продромальный период в первой группе был в 1,8 раза дольше, чем во второй группе, $p=0,02$; продолжительности фебрильной лихорадки у больных с нейтропенией было в 2,5 раза дольше чем у больных с нейтрофиллезом. При одинаковом уровне стартового плеоцитоза и удельного веса нейтрофилов в ЦСЖ, задержка санации ликвора наблюдалась во второй группе, $\chi^2=4,1$, $p=0,04$.

Таблица 3.5.10 – Клинико-ликворологические показатели при ЕСНО-менингитах у детей с низким и высоким уровнем нейтрофилов крови

Показатель	Первая группа, n=10 (низкий уровень нейтрофилов)	Вторая группа, n=30 (высокий уровень нейтрофилов)	p
Продромальный период, дни	3,5 [2-5]	2 [1-3]	0,02
Фебрильная лихорадка, дни	1[1-3]	2,5 [2-4]	0,03
Плеоцитоз, $\times 10^6/\text{л}$	107 [61-304]	123 [46-232]	
Нейтрофилы, ЦСЖ %	67 [43-80]	70 [58-83]	
Задержка санации ЦСЖ, % (абс.)	20,0% (2)	56,6 % (17)	0,04

Примечание – p – значимые различия между группами.

В группе больных с низким уровнем нейтрофилов наблюдались содружественные взаимосвязи между цитотоксическими лимфоцитами и натуральными киллерами ($r=0,6$, $p<0,01$). В реакции взаимодействия между адаптивным и врожденным звеньями иммунитета участвовали $CD3^+IL2$, являющиеся основными регуляторами клеточного иммунитета ($r=0,5$, $p<0,03$), способствуя киллингу антигенов, рисунок 3.5.11.

Во второй группе больных, наблюдалась взаимосвязь между натуральными киллерами и $CD3^+TNF\alpha^+$ ($r=0,5$, $p<0,01$), моноцитами и цитотоксическими клетками ($r=0,6$, $p<0,01$) на фоне активного гуморального звена ($CD4^+$ и Ig M $r=0,5$, $p<0,01$), рисунок 3.5.12.

Со стороны адаптивного иммунитета выявлены положительные корреляционные взаимосвязи специфических антител с циркулирующими иммунными комплексами ($r=0,6$, $p<0,05$). Доказано, что нарастание титра антител в четыре и более раза коррелирует с уровнем стимулированных $CD3^+L4^+$ -клеток ($r=0,5$, $p<0,05$).

Для уточнения специфичности и закономерности иммунной перестройки при ЕСНО-инфекции проведено сопоставление с менингеальной формой клещевого энцефалита (МФ КЭ). В остром периоде заболевания у детей 3-7 лет при ЕСНО-менингите регистрировались более низкие показатели лейкоцитов, гранулоцитов, моноцитов, фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов в отличие от менингеальной формы клещевого энцефалита ($p<0,05$), численность натуральных киллеров, в ответ на стимуляцию синтезирующих $IFN\gamma$ ($CD3^+CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$ /ст.), напротив, была выше в 1,5 раза ($p<0,05$), таблица 3.5.11.

Со стороны адаптивного иммунитета в этот же период при ЕСНО-менингите наблюдались повышенные значения $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А и М ($p<0,05$) по сравнению с пациентами МФ КЭ. При ЕСНО-менингите было выявлено уменьшение численности спонтанных $CD3^+TNF\alpha^+$ -лимфоцитов в 3 раза. Показатели индуцированной продукции $IL4$, $CD3^+$ -клетками были больше при МФ КЭ, чем при CVB-менингите ($p<0,01$), таблица 3.5.12.

В динамике у детей дошкольного возраста при ЕСНО этиологии сохранялся моноцитоз, снижение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста по сравнению с пациентами МФ КЭ ($p<0,05$). В период реконвалесценции при МФ КЭ регистрировались повышенный уровень Ig М и $CD3^+IL4^+$ и низкие показатели $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов, $CD3^+TNF\alpha^+$ -клеток по сравнению с детьми при CVB-менингите ($p<0,05$).

Таблица 3.5.11 – Показатели врожденного иммунитета при ЕСНО-менингите и клещевом энцефалите, менингеальной форме у детей 3-7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	ЕСНО-менингит, n=30		КЭ, МФ, n=10		p	ЕСНО-менингит, n=30		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейкоциты	9,21↑*	0,59	17,31↑*	1,13	0,001	7,26	0,28	6,13	0,57	
Гранулоциты	4,89↑*	0,56	12,79↑*	0,94	0,0001	4,08	0,60	2,63	0,40	0,04
Моноциты	0,41↑*	0,03	0,80↑*	0,05	0,01	0,43↑*	0,05	0,42	0,09	
НСТсп, %	10,81	1,73	11,13	2,72		10,40	1,65	19,17	4,32	0,02
НСТст, %	14,19	1,77	17,88	3,51		11,47↓*	1,92	25,83	5,04	0,003
БА, %	33,07	1,62	31,06	5,04		38,61	3,98	34,77	7,21	
Аф моноцитов	0,35	0,02	0,59↑*	0,04	0,007	0,35	0,03	16,71	16,32	
АФ мон, %	85,79	1,72	74,36	4,71	0,04	87,11	2,37	73,32	14,80	
АФ нейтрофилов	4,36↑*	0,46	9,80↑*	0,53	0,001	3,79	0,52	18,66	16,13	
АФ ней, %	91,33	1,11	76,64	9,39		93,93	1,66	80,01↓*	15,55	
NK	0,40	0,06	0,38	0,14		0,46	0,09	0,34↓*	0,03	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /ст.	0,09↓*	0,02	0,06↓*	0,005		0,10↓*	0,02	0,10↓*	0,02	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /сп.	0,02↓*	0,002	0,006↓*	0,001	0,02	0,01*	0,003	0,01↓*	0,01	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таблица 3.5.12 – Показатели адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингите и клещевом энцефалите, менингеальной форме у детей 3-7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	ЕСНО-менингит, n=30		КЭ, МФ, n=10		p	ЕСНО-менингит, n=30		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лимфоциты	3,04↓*	0,22	2,49↓*	0,34		4,18↑*	0,28	3,25	0,25	
CD 20 ⁺	0,67	0,06	0,60	0,09		0,68	0,09	0,42	0,05	
Ig A, г/л	0,83	0,06	1,15	0,15	0,02	0,70	0,08	1,03	0,21	
Ig M, г/л	1,49	0,11	2,11↑*	0,29	0,01	1,38	0,16	2,20↑*	0,35	0,02
Ig G, г/л	9,49	0,44	9,18	0,80		8,19	0,60	9,62	1,64	
ЦИК	61,89↑*	5,80	58,63	14,22		32,13↓*	3,86	27,50	7,35	
CD 3 ⁺	1,87↓*	0,14	1,42↓*	0,24	0,01	3,08↑*	0,21	2,26	0,26	0,03
CD 4 ⁺	0,97↓*	0,09	0,72↓*	0,11	0,02	1,66↑*	0,14	1,12	0,11	0,02
CD 8 ⁺	0,71↓*	0,06	0,54↓*	0,11	0,03	1,15	0,09	0,94	0,14	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,04	0,25	1,77	0,19	0,04	0,88	0,22	1,28	0,54	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,66	0,06	0,60	0,08		0,81↑*	0,08	0,47↓*	0,10	0,02
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,01↓*	0,004	0,03	0,01	0,02	0,006↓*	0,002	0,03	0,01	0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24↓*	0,03	0,37↓*	0,07		0,48	0,07	0,37↓*	0,08	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,01↓*	0,001	0,01↓*	0,01		0,005↓*	0,0001	0,01↓*	0,001	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,02↓*	0,003	0,06↑*	0,02	0,008	0,03	0,002	0,05	0,02	0,04
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,01	0,001	0,01	0,004		0,01	0,003	0,02	0,01	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,32↓*	0,05	0,29↓*	0,07		0,40↓*	0,05	0,48↓*	0,18	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,008↓*	0,001	0,01↓*	0,01		0,01↓*	0,002	0,01↓*	0,01	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,82	0,16	0,92	0,25		0,85	0,39	0,66	0,24	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таким образом, можно выделить следующие закономерности со стороны врожденного иммунитета у дошкольников при ЕСНО-менингите и МФ КЭ: лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, увеличение числа фагоцитарно активных моноцитов и нейтрофилов, уменьшение численности стимулированных $CD3^-CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$; со стороны адаптивного иммунитета – снижение численности $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов и числа спонтанных и стимулированных $CD3^+IL2^-$ -, $CD3^+IFN\gamma^+$ -клеток. Для МВ КЭ у детей 3-7 лет характерны более высокие цифры лейкоцитоза, гранулоцитоза, моноцитоза на фоне низких данных уровня Т-клеточного звена. Отмечалось увеличение уровня Ig M ($p<0,05$), чему способствовало увеличение функциональной активности $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов.

В остром периоде заболевания у детей старше 7 лет при ЕСНО-менингите в отличие от менингеальной формы клещевого энцефалита (МФ КЭ) число лейкоцитов, гранулоцитов, моноцитов, фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов, показателей стимулированного НСТ-теста было ниже ($p<0,05$), таблица 3.5.13.

Со стороны адаптивного иммунитета в этот же период при ЕСНО-менингите наблюдались повышенные значения стимулированных $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IFN\gamma$ -лимфоцитов в отличие от МФ КЭ ($p<0,05$). При МФ КЭ уровень спонтанных цитокинсодержащих $CD3^+$ лимфоцитов был выше по сравнению с CVB-менингитом, таблица 3.5.14.

В динамике у детей школьного возраста при ЕСНО-менингите сохранялось снижение уровня спонтанных $CD3^-CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$ -клеток по сравнению с пациентами МФ КЭ. В период реконвалесценции при МФ КЭ регистрировались повышенный уровень Ig M и спонтанных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$, по сравнению с детьми при ЕСНО-менингите ($p<0,05$). Функциональная активность $CD3^+IFN\gamma^+$ -клеток была выше в 1,4 раза выше при ЕСНО-менингите, чем при арбовирусной инфекции ($p<0,05$).

Таблица 3.5.13– Показатели врожденного иммунитета при ЕСНО-менингите и клещевом энцефалите, менингеальной форме у детей старше 7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	ЕСНО-менингит, n=40		КЭ, МФ, n=10		p	ЕСНО-менингит, n=40		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейкоциты	7,13	0,32	13,09↑*	0,40	0,01	7,47	0,38	7,55	1,13	
Гранулоциты	4,52↑*	0,26	8,97↑*	1,72	0,01	4,15	0,34	4,68	1,11	
Моноциты	0,37	0,02	0,82↑*	0,05	0,01	0,39	0,03	0,41	0,04	
НСТсп, %	10,38	1,16	14,73	2,28		10,42	1,26	11,25	4,05	
НСТст, %	13,14↓*	1,48	22,64	4,12	0,01	14,71↓*	1,45	17,50	3,64	
БА, %	36,95↑*	1,37	33,35	3,32		38,46	1,83	32,71	3,32	
Аф моноцитов	0,32	0,02	0,68↑*	0,08	0,01	0,35	0,03	0,34	0,03	
АФ мон, %	88,03↑*	1,38	83,35	3,21		86,73	1,27	83,05	1,84	
АФ нейтрофилов	3,53	0,22	8,07↑*	1,41	0,01	3,77	0,25	4,28	0,98	
АФ ней, %	92,73	0,74	90,07	2,18		91,16	1,55	92,38	1,17	
NK	0,36↑*	0,04	0,40↑*	0,12		0,40↑*	0,05	0,32	0,07	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10↓*	0,01	0,08↓*	0,02		0,10↓*	0,02	0,10	0,03	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,004↓*	0,0006	0,005	0,0006		0,005↓*	0,006	0,03↑*	0,002	0,02

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таблица 3.5.14 – Показатели адаптивного иммунитета при ЕСНО-менингите и клещевом энцефалите, менингеальной форме у детей старше 7 лет

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Острый период					Реконвалесценция				
	ЕСНО-менингит, n=40		КЭ, МФ, n=10		p	ЕСНО-менингит, n=40		КЭ, МФ, n=10		p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лимфоциты	2,12↓*	0,14	1,98↓*	0,27	0,02	2,96↑*	0,17	2,46	0,23	
CD 20 ⁺	0,35	0,02	0,43	0,07		0,43	0,04	0,31	0,03	
Ig A, г/л	1,22	0,08	1,35	0,19		1,33	0,14	1,16	0,12	
Ig M, г/л	1,45↑*	0,11	1,69↑*	0,22		1,13	0,09	1,88↑*	0,28	0,01
Ig G, г/л	11,12	0,52	11,00	1,70		10,74	0,92	11,19	1,48	
ЦИК	61,02↑*	5,63	57,30↑*	11,38		38,13	4,47	28,86	5,78	
CD 3 ⁺	1,35↓*	0,10	1,22↓*	0,25		2,07	0,16	1,79	0,20	
CD 4 ⁺	0,75↓*	0,05	0,68↓*	0,16		1,02	0,09	0,95	0,13	
CD 8 ⁺	0,56	0,06	0,45	0,08		0,90↑*	0,10	0,71	0,11	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,73↑*	0,12	1,97	0,17		1,74↑*	0,19	1,81	0,17	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,69↑*	0,07	0,33↓*	0,09	0,01	0,71↑*	0,10	0,56	0,03	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,01↓*	0,002	0,08	0,03	0,0001	0,01↓*	0,002	0,11	0,01	0,006
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,25	0,03	0,29	0,03		0,34↑*	0,03	0,28↑*	0,03	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,009↓*	0,001	0,07	0,01	0,001	0,01↓*	0,002	0,08	0,01	0,001
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,02↓*	0,002	0,06	0,01	0,001	0,02↓*	0,002	0,11	0,01	0,02
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,007↓*	0,001	0,06	0,01	0,0001	0,009↓*	0,001	0,07↑	0,005	0,001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,39	0,04	0,21↓*	0,04		0,50	0,09	0,36	0,08	0,001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,007↓*	0,0008	0,02↓*	0,001	0,001	0,008↓*	0,001	0,10↑*	0,01	0,001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,00	0,24	1,40	0,23		1,89	0,23	1,37	0,2	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами

Таким образом, можно выделить следующие закономерности со стороны врожденного иммунитета при ЕСНО-менингите и МФ КЭ у детей школьного возраста: гранулоцитоз, увеличение числа натуральных киллеров на фоне снижения их функциональной активности; со стороны адаптивного иммунитета – лимфопению (преимущественно $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов), увеличение уровня Ig M и ЦИК, уменьшение численности $CD3^+$ -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих $IFN\gamma$.

Для МВ КЭ у детей старше 7 лет характерны более высокие цифры лейкоцитоза, гранулоцитоза, фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов, спонтанных цитокинсодержащих $CD3^+$ -лимфоцитов.

Резюме. При менингеальной форме ЕСНО-инфекции у детей наблюдались гипертензионный синдром, менингеальные симптомы на фоне лихорадки, реже – герпангина и экзантема, при исследовании спинно-мозговой жидкости в 47,4 % отмечался двухзначный плеоцитоз смешанного характера с преобладанием нейтрофилов.

Исследование иммунограммы выявило лейкоцитоз нейтрофильного характера, моноцитоз, высокие показатели внутриклеточного фагоцитоза нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов Ig M, циркулирующих иммунных комплексов, ниже по сравнению с нормой были показатели $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -клеток и $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины.

Расчет коэффициентов корреляции позволил установить, что не исключается ауто-паракринные взаимосвязи иммунокомпетентных клеток: натуральные киллеры и моноциты ($r=0,4$, $p<0,05$), функционально активными моноцитами и нейтрофилами ($r=0,7$, $p<0,05$), NK и $CD3^+IFN\gamma^+$, NK и $CD3^+IL2^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$ ($r=0,5$, $p<0,05$), между фагоцитарно активными моноцитами и цитотоксическими лимфоцитами ($r=0,5$, $p<0,05$).

Установлено два типа иммунного реагирования в зависимости от стартовых показателей нейтрофилов крови у детей при ЕСНО-менингитах. Показана зависимость $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, от уровня нейтрофилов в крови: при повышении уровня нейтрофилов в крови происходит

снижение численности функционально активных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины. Выявлена общая закономерность адаптационно-компенсаторных реакций при двух типах иммунной перестройки – содружественное межклеточное взаимодействие субпопуляций $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IL2^+$ с цитотоксическими клетками. Показано, что замедленная санация ликвора наблюдалась у 56,6 % детей с высокими показателями нейтрофилов в крови (более $5,28 \pm 0,053 \times 10^9/\text{л}$ или $69,4 \pm 1,9\%$), $\chi^2=4,1$, $p=0,04$.

Доказано, что увеличение функциональной способности $CD3^+L4^+$ -клеток способствует формированию специфического гуморального иммунитета ($r=0,5$, $p<0,05$).

Таким образом, согласованная реакция врожденного и адаптивного звеньев иммунитета способствовала ограничению антигенной нагрузки при менингеальной форме ЕСНО-инфекции у детей и клиническому выздоровлению.

3.6. Клинико-иммунологические особенности ЕСНО 30-, ЕСНО 11-менингитов у детей

Для уточнения клинико-иммунологических особенностей менингеальной форме ЭВИ у детей, вызванной серотипами ЕСНО 30 (n=45) и ЕСНО 11 (n=17) проведено сопоставление клинико-лабораторных и иммунологических данных. Предварительный анализ выявил, что количественные признаки в группах отличались от нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому использовались непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни).

Клиническая картина менингеальной формы энтеровирусной инфекции, вызванной разными серотипами ЕСНО вирусов представлена в таблице 3.6.1 и отличалась продолжительностью фебрильной лихорадки, медиана этого симптома при ЕСНО 30 составила 1 день, в другой группе – 2 дня ($p = 0,03$), экзантема регистрировалась только при ЕСНО 30-менингите.

Таблица 3.6.1– Клиническая характеристика менингитов, вызванных ЕСНО 30 и ЕСНО11 у детей, Me [Q25-Q75]

Показатель	ЕСНО 30, n=45	ЕСНО 11, n=17	p
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	
Головная боль	4,0 [3,0-5,0]	3,0 [2,0-4,0]	
Ригидность мышц затылка	3,0 [3,0-4,0]	4,0 [3,0-4,50]	
С-м Кернига	3,0 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	
С-м Брудзинского	2,0 [1,0-2,5]	1,0 [1,0-1,5]	
Лихорадка фебрильная	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,03
Катаральный синдром	2,50 [1,0-4,5]	3,0 [3,0-3,0]	
Сыпь	4,0 [2,0-4,0]	–	
Герпангина	3,50 [3,0-4,0]	5,0 [3,0-5,0]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

Анализ данных спинномозговой жидкости выявил, что при менингите, вызванном ЕСНО 30, медиана плеоцитоза составила $104 \times 10^6/\text{л}$, при этом максимальные показатели плеоцитоза (min – $15 \times 10^6/\text{л}$, max – $868 \times 10^6/\text{л}$) были выше, чем во второй группе. При ЕСНО 11-менингите наблюдался преимущественно двухзначный плеоцитоз, при этом минимальный уровень – $15 \times 10^6/\text{л}$,

максимальный – $586 \times 10^6/\text{л}$. Клеточный состав был смешанного характера, независимо от этиологии доминировали нейтрофилы, таблица 3.6.2.

Таблица 3.6.2 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости менингитов у детей, вызванных ЕСНО 30 и ЕСНО11, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $10^6/\text{л}$	1 исследование		2 исследование	
	ЕСНО 30, n=45	ЕСНО 11, n=17	ЕСНО 30, n=45	ЕСНО 11, n=17
Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$	104,0 [50,0-225,0]	78,0 [46,0-199,0]	12,00 [5,00-15,00]	9 [5,00-13,00]
Нейтрофилы, $\times 10^6/\text{л}$	54,0# [22,0-157,0]	43,0# [23,0-75,0]	4,00 [3,00-6,00]	5,00 [5,00-5,00]
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$	25,0 [13,0-67,0]	34,0 [14,0-66,0]	14,50 [11,50-24,00]	16,0 [5,0-12,0]
Белок, г/л	0,4 [0,3-0,5]	0,4 [0,3-0,50]	0,28 [0,19-0,40]	0,30 [0,27-0,40]

Примечание – # значимость различий при сравнении показателей, $p < 0,05$.

Сопоставление показателей врожденного иммунитета при разных этиовариантах ЕСНО-инфекции позволило выявить следующие особенности: при ЕСНО 30-менингите количество гранулоцитов было больше в 1,7 раза чем во второй группе ($p=0,01$) и более высокие показатели спонтанного НСТ-теста ($p=0,02$), таблица 3.6.3. Группу ЕСНО 11-менингита отличало высокое содержание натуральных киллеров (больше в 1,6 раза, $p=0,03$), и их подтипа, содержащего внутриклеточный IFN γ . Натуральные киллеры вносят наиболее существенный вклад в предупреждение ранней прогрессии вирусной инфекции, эти клетки могут синтезировать цитокины, преимущественно IFN γ и осуществлять цитолиз клеток-мишеней без предшествующей стимуляции. Увеличение числа натуральных киллеров способствовало ограничению вирусемии и воспалительного процесса в ЦНС при ЕСНО 11-инфекции, поскольку в этой группе наблюдался низкий стартовый плеоцитоз.

Таблица 3.6.3 – Показатели врожденного иммунитета у детей при менингитах, вызванных ЕСНО 30 и ЕСНО 11, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	ЕСНО 30, n=45	ЕСНО 11, n=17	p
Лейкоциты	6,90 [5,60-8,70]	7,40 [5,30-8,40]	
Гранулоциты	5,60 [3,50-7,30]	3,35 [1,45-4,05]	0,01
Моноциты	0,37 [0,26-0,52]	0,42 [0,29-0,44]	
НСТсп, %	10,00 [5,00-16,50]	7,50 [4,00-10,00]	0,02
НСТст, %	12,50 [7,00-21,00]	10,00 [7,00-12,00]	
БА, %	34,80 [29,10-42,80]	35,00 [30,20-36,50]	
АФ мон., %	86,70 [81,80-93,20]	93,50 [85,60-96,30]	0,002
АФ ней., %	91,85 [88,35-95,25]	95,85 [89,00-97,20]	0,03
NK	0,31 [0,17-0,47]	0,51 [0,32-0,55]	0,03
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.,	0,07 [0,04-0,10]	0,13 [0,07-0,17]	0,01
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.,	0,003 [0,002-0,005]	0,006 [0,002-0,01]	0,02

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

Получена обратная взаимосвязь между уровнем CD3⁺IFN γ ⁺ в крови и содержанием нейтрофилов в ликворе в острую стадию ($r = -0,5$, $p = 0,02$). Повышение численности CD3⁺IFN γ ⁺ в крови сопровождалось более низкими показателями плеоцитоза в ликворе стадию реконвалесценции, $r = -0,5$, $p = 0,03$, что еще раз доказывает антивирусное действие функционально активных натуральных киллеров. При менингеальной форме ЕСНО 11-инфекции наблюдался рост поглощательной активности нейтрофилов и моноцитов ($p < 0,05$), что возможно компенсировало низкие показатели респираторного взрыва и числа гранулоцитов. Имелась ассоциативная связь между моноцитами и натуральными киллерами ($r = 0,7$, $p = 0,02$), что позволяло снизить антигенную нагрузку и ограничивало стадию экссудации воспалительного процесса в ЦНС.

Сопоставление показателей адаптивного иммунитета не выявило различий при менингеальной форме ЕСНО 30- и ЕСНО 11-инфекции, таблица 3.6.4.

Таблица 3.6.4 – Показатели адаптивного иммунитета у детей при менингитах, вызванных ЕСНО 30 и ЕСНО11, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	ЕСНО 30, n=45	ЕСНО 11, n=17	p
Лимфоциты	2,30 [1,84-2,97]	2,43 [1,80-3,62]	
СД 20 ⁺	0,41 [0,30-0,53]	0,36 [0,25-0,74]	
Ig A, г/л	1,00 [0,70-1,40]	1,10 [0,70-1,20]	
Ig M, г/л	1,20 [0,90-1,60]	1,20 [0,90-1,60]	
Ig G, г/л	10,70 [8,10-12,80]	10,40 [8,10-11,00]	
ЦИК	57,00 [37,00-74,00]	72,50 [56,00-84,00]	
CD 3 ⁺	1,49 [1,18-2,23]	1,74 [1,01-2,31]	
CD 4 ⁺	0,74 [0,60-1,09]	0,76 [0,54-1,19]	
CD 8 ⁺	0,62 [0,40-0,93]	0,68 [0,37-0,75]	
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺ , %	1,00 [0,50-2,17]	1,16 [0,36-1,84]	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,56 [0,37-0,77]	0,65 [0,51-1,13]	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,01 [0,006-0,01]	0,01 [0,004-0,01]	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,21 [0,11-0,32]	0,21 [0,105-0,32]	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,007 [0,005-0,01]	0,01 [0,006-0,016]	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,01 [0,01-0,03]	0,02 [0,014-0,03]	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,007 [0,004-0,01]	0,009 [0,005-0,01]	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,24 [0,20-0,44]	0,31 [0,218-0,81]	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,006 [0,003-0,01]	0,005 [0,003-0,01]	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,01 [0,44-1,90]	0,62 [0,430-2,00]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

Таким образом, клиническая картина у детей при менингите, вызванном вирусом ЕСНО 30 отличалась более коротким лихорадочным периодом, чему способствовало увеличение гранулоцитов в 1,7 раза по сравнению с ЕСНО 11-менингитом, компенсирующее сниженную функциональную активность фагоцитов. Установлено, что при энтеровирусном менингите, вызванным ЕСНО 11, наблюдалось увеличение численности функционально активных натуральных киллеров, которые содействовали ограничению воспалительного процесса в ЦНС. Основные различия при ЕСНО-вирусных менингитах выявлены со стороны врожденного иммунитета. При ЕСНО 30-инфекции выявлены содружественные взаимосвязи между CD8⁺-лимфоцитами и CD3⁺IFN γ ⁺ ($r=0,6$, $p<0,01$). В группе ЕСНО 11 имелась обратная взаимосвязь между этими же показателями

($r = -0,7$, $p < 0,02$) на фоне содружества цитотоксических клеток (натуральных киллеров и $CD8^+$ -лимфоцитов), $r = 0,6$, $p < 0,01$. Возможно, «минорная» субпопуляция натуральных киллеров, с внутриклеточным содержанием $IFN\gamma$ оказывает регулирующее влияние на адаптационно-компенсаторные реакции при ЕСНО-инфекции у детей.

3.7. Клинико-иммунологическая характеристика

Коксаки А9-менингита у детей

Под наблюдением находилось 8 детей с менингеальной формой Коксаки А9-инфекции (СА9), из них от 3-х до 7 лет – 4 ребенка, от 7 до 14 лет – 4 пациента. Coxsackievirus A9 был изолирован из ликвора методом прямого секвенирования участка гена VP4-VP2, рисунок 3.7.1. Вирус Coxsackievirus A9, обнаруженный у больных, имеет общее происхождение, нуклеотидные последовательности наиболее близки к штаммам, циркулировавшим в Восточной Европе в последние годы.

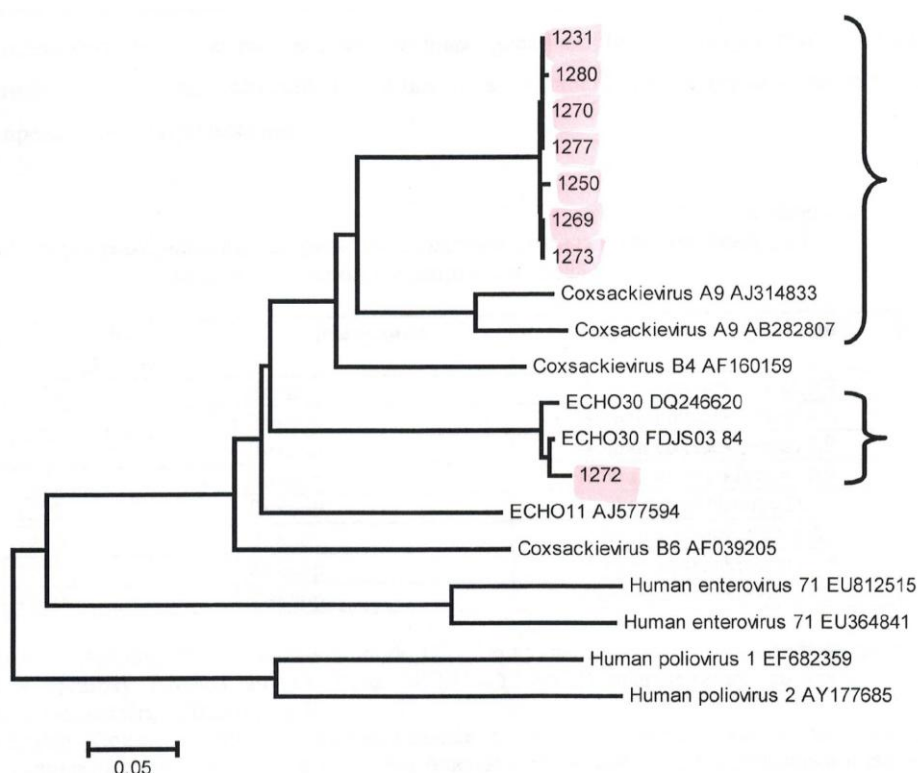


Рисунок 3.7.1 – Филогенетическое древо для области генома VP4-VP2 (560 п.н.)

Инкубационный период варьировал от 1 до 10 дней. Клиника менингита, вызванного вирусом Коксаки А9 характеризовалась острым началом болезни с резким подъемом температуры до фебрильных цифр, в первые дни болезни проявлялись головная боль и рвота, которая сохранялась в течение трех дней. Менингеальные симптомы определялись с первого дня и сохранялись в течение четырех-шести дней, сыпь и герпангина не встречалась. Катаральный синдром

определялся у одного четырехлетнего пациента продолжительностью три дня (таблицы 3.7.1 и 3.7.2).

Таблица 3.7.1 – Частота клинических симптомов при СА9-менингите

Симптомы	абс.	%
Рвота	8	100
Головная боль	8	100
Полный менингеальный симптомокомплекс	5	62,5
Диссоциированный менингеальный симптомокомплекс	3	37,5
Лихорадка	8	100
Вялость	8	100
Катаральный синдром	1	12,5

Таблица 3.7.2 – Продолжительность основных симптомов при СА9-менингите, дни

Показатель	Me [Q25-Q75]
Головная боль	3 [3-4]
Рвота	3 [2-3]
Ригидность мышц затылка	5 [4-6]
Фебрильная лихорадка	3 [1-3]
Субфебрильная лихорадка	2 [1-4]
С-м Кернига	3 [2-6]
С-м Брудзинского	3 [2-4]

При диагностической спинно-мозговой пункции ликвор был прозрачный, вытекал под давлением, частыми каплями, медиана плеоцитоза составила $123 \times 10^6/\text{л}$, при этом у 5 больных преобладал трехзначный плеоцитоз, доминировали нейтрофилы. Содержание белка в ЦСЖ колебалось от 0,1 до 0,6 г/л. На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 4 детей, более длительное течение менингита наблюдалось у половины пациентов (таблица 3.7.3).

Таблица 3.7.3 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при СА9-менингите у детей Me [Q25-Q75]

Показатель	1 исследование	2 исследование
Цитоз, ($10^6/\text{л}$)	123 [29-191]	24 [11-91]
Нейтрофилы, ($10^6/\text{л}$)	54 [21-93]	14 [9-19]
Лимфоциты, ($10^6/\text{л}$)	42 [11-125]	77 [72-82]
Белок, (г/л)	0,23 [0,18-0,58]	0,16 [0,09-0,20]

Клинический пример. Больной А., 4 года 1 месяц. Заболел 26 июня с появления головной боли. 27 июня присоединилась многократная рвота (более 20

раз), головокружение, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, ребенок был госпитализирован бригадой скорой помощи в этот же день. Из эпиданамнеза выяснено, что ребенок посещает детский сад №358, где наблюдается групповая заболеваемость ЭВИ с 22.06 (госпитализировано 3 ребенка).

Ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений, роды в срок. На диспансерном учете не состоит. Профилактические прививки сделаны соответственно возрасту.

При осмотре состояние среднетяжелое, температура 38°C . Мальчик правильного телосложения; бледный, язык обложен белым налетом, умеренная гиперемия небных дужек. Носовое дыхание свободное. Шейные лимфоузлы единичные, мягкие, безболезненные. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 128 в мин. Умеренная диффузная мышечная гипотония. Ригидность мышц затылка (1 см), положительные симптомы Кернига, Брудзинского (нижний). Со стороны черепно-мозговых нервов и рефлекторной сферы патологии не обнаружено. Проведена диагностическая спинномозговая пункция: ликвор прозрачный, частыми каплями, плеоцитоз $37 \times 10^6/\text{л}$ (88% нейтрофилов), белок – 0,08 г/л. Обнаружена РНК энтеровируса из ликвора методом полимеразной цепной реакции. В дальнейшем, при прямом секвенировании участка гена VP4-VP2 был подтвержден генотип Coxsackievirus A9.

Анализ крови: Нв 156 г/л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы- 45%, эозинофилы-4%, лимфоциты-43%, моноциты-8%, СОЭ 23 мм/ч. При вирусологическом исследовании носоглоточных смывов и фекальных проб, серологическое исследование – результат отрицательный.

При дальнейшем наблюдении установлено, что лихорадка держалась 2 дня, менингеальные симптомы сохранялись до трех дней. На 16-й день болезни проведена контрольная спинномозговая пункция: ликвор прозрачный, плеоцитоз $29 \times 10^6/\text{л}$ (12% нейтрофилов), белок – 0,17 г/л., по семейным обстоятельствам ребенок выписан домой с рекомендациями под наблюдение участкового педиатра и невролога. Остаточных явлений в течение года не наблюдалось.

Иммунологические исследования позволили охарактеризовать состояние врожденного и адаптивного иммунитета при СА9-менингите (таблицы 3.7.4 и 3.7.5). Как видно из таблицы 3.7.4 в остром периоде заболевания изменения врожденного иммунитета характеризовались нейтрофилезом и увеличением бактерицидной активности, уменьшением поглотительной активности моноцитов ($p < 0,05$). В периоде реконвалесценции нормализовалось число нейтрофилов, показатели кислородзависимого киллинга были ниже уровня здоровых детей.

Таблица 3.7.4 – Показатели врожденного иммунитета при СА9-менингите у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование	2 исследование	p
Лейкоциты	8,00 [7,15-8,95]	7,40 [6,50-8,40]	
Нейтрофилы	3,85 [3,35-5,20] $\uparrow^*$	2,90 [2,40-4,8]	0,04
Моноциты	0,32 [0,30-0,34]	0,30 [0,30-0,40]	
НСТсп, %	7,50 [5,50-9,50]	4,67 [3,00-6,00] $\downarrow^*$	
НСТст, %	12,25 [7,00-17,50]	14,67 [10,00-18,00]	
БА, %	36,43 [31,45-41,40] $\uparrow^*$	29,37 [23,10-35,60]	
Аф моноцитов	0,27 [0,24-0,30] $\downarrow^*$	0,26 [0,26-0,26]	
АФ мон%	82,50 [76,95-88,05]	85,70 [79,00-92,30]	
АФ нейтрофилов	3,36 [2,84-3,88]	2,29 [2,29-2,29]	0,04
АФ ней%	91,23 [89,60-92,85]	87,10 [83,90-91,80]	
NK	0,35 [0,13-0,57]	0,36 [0,36-0,36]	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,06 [0,04-0,08] $\downarrow^*$	0,05 [0,03-0,06] $\downarrow^*$	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,003 [0,0021-0,0041]	0,0031 [0,0002-0,0046]	

Примечание - значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В острый период заболевания при СА9-менингите в периферическом кровотоке наблюдалась CD3⁺-лимфопения, наряду с увеличением числа Т-клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) ($p < 0,05$), таблица 3.7.5.

Таблица 3.7.5 – Показатели адаптивного иммунитета СА9-менингите у детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	1 исследование	2 исследование	p
CD 20 ⁺	0,39 [0,27-0,52]	0,41 [0,21-0,61]	
Ig A, г/л	1,23 [0,85-1,60]	1,03 [0,50-1,80]	
Ig M, г/л	1,43 [1,25-1,60] ↑*	1,13 [0,70-1,70]	
Ig G, г/л	11,25 [9,40-13,10]	7,90 [6,90-9,10]	
ЦИК, ед.	54,33 [17,00-102,00]	40,67 [14,00-92,00]	
CD 3 ⁺	1,72 [1,52-1,93] ↓*	2,25 [1,85-2,40]	0,03
CD 4 ⁺	0,94 [0,74-1,15]	1,10 [0,90-1,20]	
CD 8 ⁺	0,65 [0,45-0,86]	0,75 [0,60-0,96]	
CD3 ⁺ HLADR%	1,79 [0,29-3,30] ↑*	2,32 [2,32-2,32] ↑*	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,56 [0,52-0,59] ↑*	0,63 [0,33-1,07] ↑*	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,02 [0,007-0,028] ↓*	0,01 [0,01-0,02] ↓*	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,29 [0,12-0,44]	0,28 [0,09-0,52]	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,01 [0,004-0,012] ↓*	0,01 [0,00-0,02] ↓*	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /ст.	0,03 [0,020-0,037]	0,02 [0,01-0,03]	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /сп.	0,01 [0,007-0,015] ↓*	0,01 [0,01-0,01] ↓*	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,32 [0,26-0,37] ↓*	0,41 [0,25-0,64]	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,02 [0,004-0,03] ↓*	0,01 [0,005-0,015] ↓*	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: * - с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

В гуморальном звене регистрировался повышенный уровень Ig M.

Выявлено уменьшение спонтанной цитокинсинтезирующей способности Т-клеток: CD3⁺TNFα⁺-, CD3⁺IFNγ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺IL4⁺- лимфоцитов. Показатели индуцированного синтеза TNFα CD3⁺- клетками в течение всего периода наблюдения были повышенными по сравнению с нормой ($p < 0,001$), а число CD3⁺IFNγ⁺/ст. – низким.

В динамике к третьей неделе заболевания уровень CD3⁺-клеток возрос, значения стимулированной и базальной секреции TNFα, IL2, IL4 CD3⁺-лимфоцитами не претерпели существенных изменений по сравнению со стартовыми данными. Рост функциональной активности CD3⁺IFNγ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺TNFα⁺-, CD3⁺IL4⁺-клеток в острый период и период реконвалесценции проявлялся увеличением коэффициента стимуляции этих субпопуляций лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$), рисунок 3.7.1.

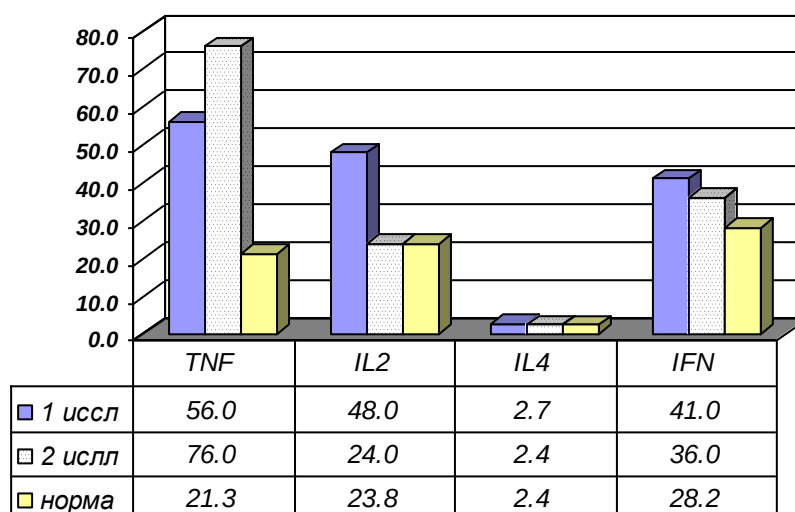


Рисунок 3.7.1– Значения коэффициентов стимуляции $CD3^{+}$ -клеток у детей

Приводим клинический пример СА9-менингита, развившегося у ребенка школьного возраста. Больной М., 11 лет. Заболел 27 июня с появления резкой головной боли. На следующий день головная боль сохранялась, отмечалась трехкратная рвота, повышение температуры тела до $39,2^{\circ}\text{C}$, в связи с чем ребенок был госпитализирован бригадой скорой помощи. Из эпиданамнеза: контакты с инфекционными больными отрицает, купался в бассейне на дачном участке, расположенном в Чкаловском районе г. Екатеринбурга.

Состоит на диспансерном учете по поводу бронхиальной астмы (легкой степени), на момент госпитализации фоновое заболевание вне обострения, терапии не получает. Профилактические прививки сделаны соответственно возрасту.

При осмотре состояние среднетяжелое, температура $38,3^{\circ}\text{C}$. Кожа чистая. Гиперемия лица, язык обложен белым налетом у корня. Носовое дыхание свободное. Шейные лимфоузлы единичные, мягкие, безболезненные. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 84 в мин. Выраженная ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского (верхний и нижний). Со стороны черепно-мозговых нервов и рефлекторной сферы патологии не обнаружено. Проведена диагностическая спинномозговая пункция: ликвор прозрачный, частыми каплями, плеоцитоз

$234 \times 10^6/\text{л}$ (78% лимфоцитов), белок – 0,23 г/л. Обнаружена РНК энтеровируса из ликвора методом полимеразной цепной реакции. В дальнейшем, при прямом секвенировании участка гена VP4-VP2 был подтвержден генотип Coxsackievirus A9.

Анализ крови: Нв 152 г/л, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы- 53%, эозинофилы-7%, лимфоциты-36%, моноциты-4%, СОЭ 16 мм/ч. При вирусологическом исследовании носоглоточных смывов и фекальных проб, серологическое исследование – результат отрицательный.

В динамике фебрильная лихорадка сохранялась 4 дня, повторная рвота – 2 дня. Менингеальные симптомы отмечались до 6 дней. На 27-й день болезни проведена контрольная спинномозговая пункция: ликвор прозрачный, плеоцитоз $16 \times 10^6/\text{л}$ (90% лимфоцитов), белок – 0,10 г/л.

Иммунограмма: Ig A-1,8г/л; Ig M-1,7г/л; Ig G-7,7г/л.

$\text{CD}3^+ - 1,77 \times 10^9/\text{л}$, $\text{CD}4^+ - 0,86 \times 10^9/\text{л}$, $\text{CD}8^+ - 0,70 \times 10^9/\text{л}$.

$\text{CD}3^+ \text{IL}2^+/\text{ст.} - 0,10 \times 10^9/\text{л} \downarrow$, $\text{CD}3^+ \text{IFN}\gamma^+/\text{ст.} - 0,34 \times 10^9/\text{л} \downarrow$,

Натуральные киллеры ($\text{CD}3^+ \text{CD}16^+ \text{CD}56^+ \text{IFN}\gamma^+/\text{ст.}$)- $0,05 \times 10^9/\text{л} \downarrow$.

Возможно, что у мальчика медленная санация ЦСЖ (на 27-й день болезни) была обусловлена иммунной дисфункцией: при нормальном уровне иммуноглобулинов и $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$ лимфоцитов отмечалось снижение функциональной активности цитокинсодержащих клеток, являющихся основными регуляторами клеточного иммунитета, таких как $\text{CD}3^+ \text{IL}2^+/\text{ст.}$ и $\text{CD}3^+ \text{IFN}\gamma^+/\text{ст.}$ и натуральных киллеров.

Таким образом, менингеальная форма Коксаки А9-инфекции характеризовалась острым началом с резким подъемом температуры до фебрильных цифр, в первые дни болезни проявлялись головная боль и рвота, менингеальные симптомы определялись с первого дня и сохранялись в течение четырех-шести дней. Медиана плеоцитоза составила $123 \times 10^6/\text{л}$, доминировали нейтрофилы. На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 4 детей, более длительное течение менингита наблюдалось у половины пациентов.

Развитие Коксаки А9-менингита у детей характеризовалось изменениями со стороны врожденного иммунитета: нейтрофилезом и увеличением бактерицидной активности на фоне уменьшения поглотительной активности моноцитов. В периоде реконвалесценции нормализовалось число нейтрофилов, показатели кислородзависимого киллинга были ниже уровня здоровых детей.

Изменения адаптивного иммунитета проявлялись увеличением уровня Ig M на фоне Т-лимфопении. Цитокиновый профиль CD3⁺-клеток при Коксаки А9-менингите характеризовался снижением содержания Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих IFN γ , TNF α , IL2, IL4.

Однонаправленное снижение численности CD3⁺-клеток, спонтанно продуцирующих цитокины отражает двоякий путь: затраты при развитии воспаления и формирование иммунного ответа (гуморального первичного ответа, увеличение CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов и уровня Ig M), а высокие показатели индуцированных CD3⁺TNF α ⁺-лимфоцитов указывают на формирование клеточного иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о антигениндуцированной модуляции иммунного ответа и возможно, объясняет различия в клинической картине.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

4.1. Иммунофенотипирование лимфоцитов цереброспинальной жидкости при менингеальной форме ЭВИ у детей

Диагностический подход к анализу клеток цереброспинальной жидкости, как правило, ограничивается цитоморфологическим описанием клеток. Тем не менее, иммунофенотипирование клеток ликвора с помощью проточной цитометрии несет ценную информацию о местной иммунной реакции при инфекциях ЦНС [208, 229].

Уровень популяций лимфоцитов и цитокинсодержащих субпопуляций CD3⁺-клеток изучен нами у 28 детей (таблица 4.1.1). В наблюдаемой группе медиана плеоцитоза составила 144 [61-224]x10⁶/л, лимфоциты – 39 [11-91]x10⁶/л, нейтрофилы – 70 [39-152]x10⁶/л, относительное содержание лимфоцитов – 36 [17-62]%, нейтрофилов – 74 [44-88]%. В периферическом кровотоке уровень лимфоцитов составил 2,57 [2,06-2,85]x10⁹/л, нейтрофилов – 4,8 [3,20-6,85]x10⁹/л, относительное содержание – 31,3 [19,3-41,3]%, нейтрофилов – 55 [44-65]%. Для того чтобы охарактеризовать субпопуляции лимфоцитов в ЦСЖ было проведено сравнение их в парных образцах ликвора и крови.

Так же как и в периферической крови, при менингеальной форме ЭВИ в ликворе были представлены те же субпопуляции лимфоцитов. При сопоставлении удельного веса ИКК в крови и цереброспинальной жидкости было выявлено, что в ликворе было выше относительное содержание CD3⁺, CD4⁺ в 1,3-1,6 раз, CD3⁺HLA-DR⁺-клеток в 4,5 раза чем в крови, при этом относительное количество В-лимфоцитов в 11,5 раза ниже, цитотоксических клеток и натуральных киллеров в ЦСЖ было ниже в 1,5-2 раза, чем в крови (p<0,01), рисунок 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Содержание субпопуляций лимфоцитов в цереброспинальной жидкости у детей при менингеальной форме энтеровирусной инфекции, Me [Q25-Q75] %, n=28

Показатель, %	ЦСЖ	КРОВЬ	p
CD 3 ⁺	84,60 [59,75-90,30]	64,00 [59,50-70,80]	<0,01
CD 20 ⁺	1,30 [0,60-2,40]	14,90 [12,60-19,60]	<0,01
CD 4 ⁺	56,45 [32,10-64,45]	32,90 [28,60-38,80]	<0,01
CD 8 ⁺	16,45 [11,55-18,85]	24,40 [19,50-28,30]	<0,01
CD3 ⁺ HLADR ⁺	5,70 [3,40-10,10]	1,30 [0,58-2,05]	<0,01
NK	5,00 [2,00-14,00]	13,00 [9,38-17,10]	<0,01
TNK	2,50 [0,80-3,60]	0,92 [0,42-1,80]	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	10,60 [2,70-21,40]	24,45 [19,20-30,90]	<0,01
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,90 [0,50-1,70]	0,40 [0,20-0,70]	<0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	4,00 [1,70-12,15]	12,90 [8,30-16,90]	<0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	1,20 [0,20-1,65]	0,30 [0,10-0,50]	<0,01
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	1,20 [0,40-2,40]	1,05 [0,50-1,40]	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,55 [0,45-0,90]	0,40 [0,20-0,50]	<0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	3,40 [0,60-11,50]	14,60 [9,50-18,80]	<0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,90 [0,35-1,90]	0,20 [0,20-0,50]	<0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	1,75 [1,30-11,50]	3,40 [2,40-5,70]	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	1,70 [1,30-2,10]	0,20 [0,10-0,40]	<0,01

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

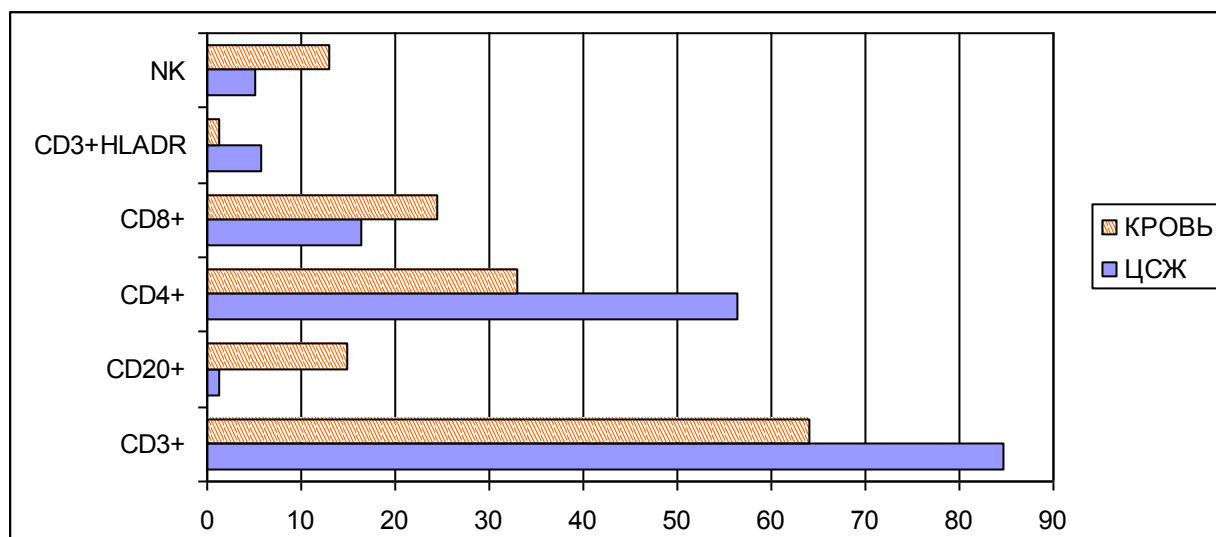


Рисунок 4.1.1 – Сравнение содержания субпопуляций лимфоцитов в крови и ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей, %

Соотношение CD4/CD8 в ликворе составило $3,44 \pm 0,34$, в крови – $1,35 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). У детей с высоким индексом соотношения CD4/CD8 в ликворе (более

трех) средний показатель плеоцитоза составил $154,41 \pm 26,35 \times 10^6/\text{л}$ против $428,57 \pm 35,40 \times 10^6/\text{л}$ ($\text{CD4}/\text{CD8}$ в ликворе меньше трех), $p=0,01$. Преобладание мононуклеаров в воспалительном экссудате (ликворе) характерны для Th-1-зависимого типа иммуноопосредованного воспаления, что не исключает участие CD8^+ -цитотоксических лимфоцитов, относительная численность которых в СМЖ в 12 раз превышала уровень В-клеток.

При изучении CD3^+ -цитокинсодержащих клеток ликвора выявлено, что их удельный вес значительно превышает аналогичные показатели крови, рисунок 4.1.3 (уровень спонтанных CD3^+ -лимфоцитов, содержащих цитокины $\text{TNF}\alpha$, IL2, $\text{IFN}\gamma$, IL4 был выше в ликворе, чем в крови в 2,25, 4, 4,5 раз соответственно). Относительные показатели стимулированных $\text{CD3}^+\text{TNF}\alpha^+$, $\text{CD3}^+\text{IL2}^+$, $\text{CD3}^+\text{IFN}\gamma^+$ -лимфоцитов в ЦСЖ были меньше в 3 раза чем в крови, $p<0,05$ (рисунок 4.1.3).

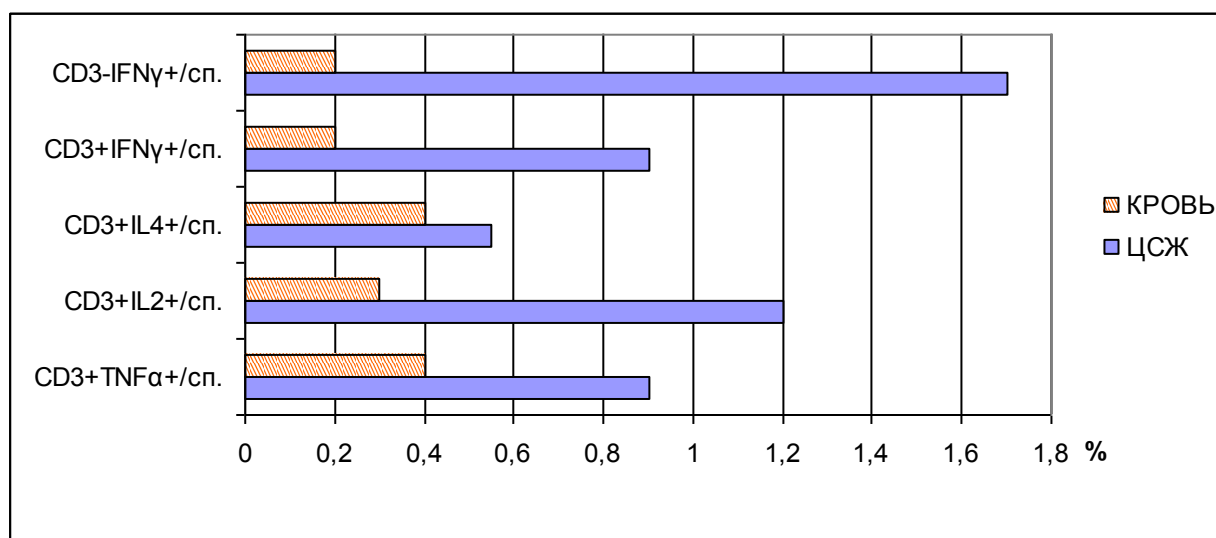


Рисунок 4.1.2 – Содержание CD3^+ -цитокинсодержащих клеток в крови и ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей, (спонтанный уровень) %

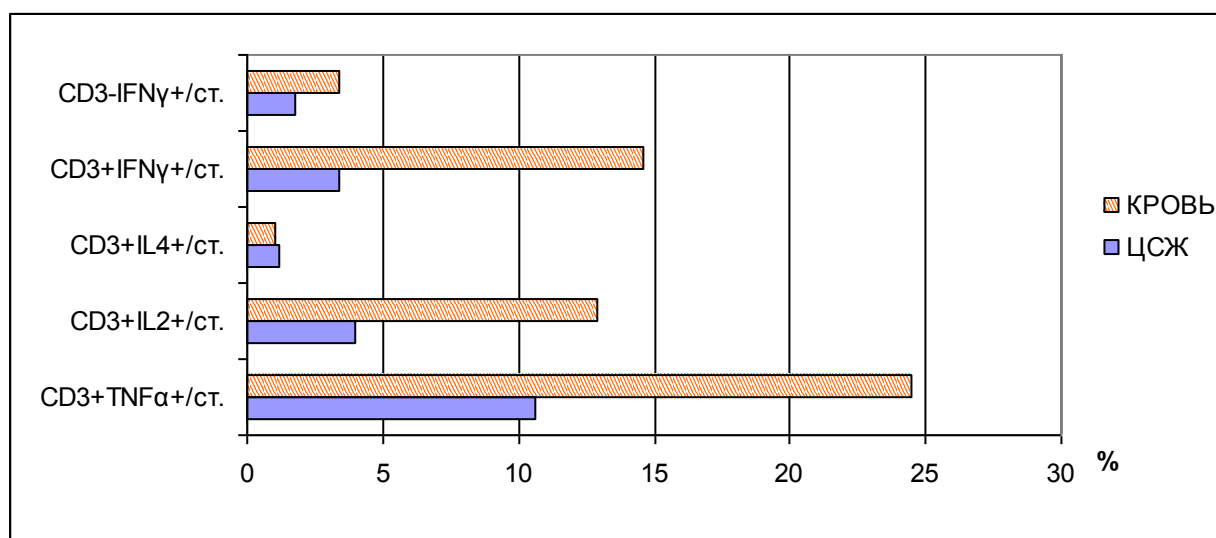


Рисунок 4.1.3 – Содержание CD3⁺-цитокинсодержащих клеток в крови и ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей, (стимулированный уровень), %

Функциональная активность CD3⁺-цитокинсодержащих клеток ликвора была ниже в 4-10 раз по сравнению с кровью. Данный коэффициент был ниже в ликворе за счет увеличения спонтанной экспрессии цитокинов и уменьшения – стимулированной.

Таблица 4.1.2 – Коэффициенты стимуляции CD3⁺-цитокинсодержащих клеток ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей, Me [Q25-Q75]

Показатель	ЦСЖ	КРОВЬ	p
CD3 ⁺ TNFα ⁺	6,54 [3,00-22,60]	58,23 [36,90-103,00]	<0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺	3,08 [1,22-5,68]	41,00 [23,40-62,75]	<0,01
CD3 ⁺ IL4 ⁺	0,98 [0,44-1,92]	3,00 [1,80-5,38]	<0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺	11,95 [1,49-28,12]	49,08 [32,50-87,00]	<0,01
CD3 ⁺ IFNγ ⁺	3,55 [1,15-5,95]	58,23 [36,90-103,00]	<0,01

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

Изучение корреляционных взаимосвязей позволило установить взаимодействие ИКК ликвора между собой: кооперация натуральных киллеров с CD3⁺IFNγ⁺-лимфоцитами, цитотоксических лимфоцитов с CD3⁺IL2⁺-лимфоцитами (r=0,5, p=0,01), кроме того наблюдалось содружество нейтрофи-

лов с $CD3^+TNF\alpha$ -лимфоцитами и TNK ($r=0,5$, $p=0,04$). Получена обратная взаимосвязь удельного веса TNK ликвора и уровня плеоцитоза в стадию реконвалесценции ($r= -0,6$, $p=0,04$). Основные парные связи между цитокинсодержащими клетками ликвора показаны в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Коэффициенты корреляции между $CD3^+$ цитокинсодержащими клетками ликвора

Показатель	r, коэффициент корреляции	p
$CD3^+TNF\alpha^+ \& CD3^+IL2^+$	0,70	0,016
$CD3^+TNF\alpha^+ \& CD3^+IL4^+$	0,67	0,003
$CD3^+IL2^+ \& CD3^+IL4^+$	0,67	0,004
$CD3^+IFN\gamma^+ \& CD3^+TNF\alpha^+$	0,79	0,000
$CD3^+IFN\gamma^+ \& CD3^+IL2^+$	0,67	0,003
$CD3^+IFN\gamma^+ \& CD3^+IL4^+$	0,60	0,013

Примечание – p, уровень значимости.

Изменения в цереброспинальной жидкости при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей в острый период, характеризовались двух-трехзначным плеоцитозом с преобладанием нейтрофилов. Лимфоцитарный состав цереброспинальной жидкости был представлен Т-клетками, натуральными киллерами и В-лимфоцитами. Выявлено увеличение $CD3^+$ -клеток, Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLADR^+$) по сравнению с кровью, что возможно, отражает Th-1-зависимый тип иммуноопосредованного воспаления. $CD3^+$ -лимфоциты, являясь основной субпопуляцией, участвующей в иммунных реакциях в условиях «забарьерного пространства», влияют на исход болезни. Отличительной особенностью регуляторных лимфоцитов ЦСЖ явилось увеличение удельного веса спонтанных $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток, оказывающих возможно, паракринное влияние на цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и TNK, что обеспечивало скоординированный иммунный ответ при энтеровирусной инфекции.

При инфекционном процессе противовирусная защита ЦНС, возможно, осуществляется за счет действия иммунокомпетентных клеток крови, приоткрывая для них «шлюзы» гематоликворного барьера. Лимфоциты имеют гема-

тогенное происхождение, но имеется автономная регуляция локального иммунного ответа, предотвращающая нарушение гомеостаза.

4.2. Цитокиновый профиль цереброспинальной жидкости при менингеальной форме энтеровирусной инфекции

В настоящее время определение содержания секретированных цитокинов проводится преимущественно в сыворотке крови, что позволяет оценивать системную реакцию организма при разных патологических состояниях [18, 22, 23, 327]. В то же время определение спектра цитокинов в очаге патологического процесса является наиболее перспективным. Проведено исследование количественного содержания интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, 8, 18 (IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL8, IL18), интерферонов α и γ (IFN γ , IFN α), фактора некроза опухоли α (TNF α) в ликворе у 52 пациентов, из них у 35 наблюдалась менингеальная форма ЭВИ (основная группа) и группу сравнения составили 17 детей с острым респираторным заболеванием, которым диагностическая пункция проводилась при симптомах внутричерепной гипертензии (диагноз нейроинфекционного процесса был исключен при отсутствии воспалительных изменений в ликворе и отрицательном исследовании методом ПЦР на энтеровирусы). Группы были сопоставимы по возрасту ($8 \pm 1,5$ года), забор ликвора производился с июля по октябрь.

Установлено, что у детей при остром респираторном заболевании (при отсутствии воспалительных изменений и стерильном ликворе) уровни секретлируемых цитокинов в ЦСЖ составили: TNF α – 69,75 [36,55-135,30] pg/ml, IL4 – 7,59 [3,70-9,80] pg/ml и превышали эти же показатели при энтеровирусных менингитах в 3,5 раза, уровни IL1 β , IL6, IL8, IFN γ/α были низкими ($p < 0,05$), содержание IL2 и IL18 было одинаковым по сравнению с основной группой.

Развитие менингита сопровождалось увеличением концентрации IFN γ в 2 раза, IFN α – в 4,7 раза и значительной секрецией IL6 и IL8 (в десятки раз), $p < 0,05$, таблица 4.2.1.

Локальный иммунный ответ характеризовался синергичностью цитокинов IL6 и IL8 ($r = 0,8$, $p < 0,05$), что способствовало возможно, увеличению проницаемости ГЭБ, и проявлялось в нарастании уровня белка ($r = 0,6$, $p < 0,05$), пле-

оцитоза, с преобладанием нейтрофилов ($r=0,5$, $p<0,05$). Кроме того, IL2 способствовал увеличению функциональной активности $CD3^+IFN\gamma^+$ - и $CD3^+TNF\alpha^+$ -лимфоцитов ликвора ($r=0,8$, $p<0,05$). Необходимо отметить, что высокая концентрация IL6 и $CD3^+TNF\alpha^+$ -лимфоцитов ликвора удлинляли сроки санации ЦСЖ ($r=0,8$, $p<0,05$).

Таблица 4.2.1 – Показатели концентрации цитокинов в ликворе у детей при менингеальной форме ЭВИ, Ме [Q25-Q75]

Показатель, pg/ml	Группа сравнения, n=17	Дети с EV менингитом, n=35		p
		Острый период	Реконвалес- ценция	
		1	2	
TNF α	69,75 $\uparrow$ [36,53-135,30]	17,76 [9,86-23,25]	20,33 [10,20-33,27]	1:2<0,04 2:3<0,01
IFN γ	14,47 [14,20-14,8]	28,55 $\uparrow$ [16,49-63,71]	14,10 [11,68-15,14]	1:2<0,01 2:3<0,01
IL1 β	3,72 [3,22-3,8]	10,12 [4,48-14,47]	7,91 [6,39-9,86]	1:2<0,05
IL2	13,61 [8,69-15,0]	9,86 [8,63-12,49]	10,14 [8,40-11,82]	
IL4	7,59 [3,70-9,80]	1,88 [1,46-6,84]	3,71 [1,54-7,71]	1:2<0,01
IL6	13,43 [7,67-58,40]	890,65 $\uparrow\uparrow$ [719,95-1026,00]	13,81 [5,06-59,65]	1:2<0,01 2:3<0,01
IL8	4,56 [3,29-16,00]	361,25 $\uparrow\uparrow$ [251,80-631,50]	16,30 [12,49-22,36]	1:2<0,01 2:3<0,01
IL18	18,80 [9,20-30,10]	12,23 [9,58-15,03]	10,89 [9,80-12,04]	
IFN α	2,67 [1,60-3,40]	12,69 $\uparrow$ [11,20-17,16]	9,65 [9,51-11,59]	1:2<0,01 2:3<0,01

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

В острой стадии нейроинфекции IL4 оказывал противовоспалительное действие (IL4 и IL6, $r= -0,6$, $p<0,05$), что отражалось на стартовом уровне лейкоцитоза ($r= -0,4$, $p<0,05$). Клинические проявления болезни также зависели от уровня свободных и цитоплазматических цитокинов: снижение функциональной активности $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$ ликвора и низкая концентрация IFN α в ЦСЖ приводили к удлинению субфебрилитета, более длительному сохранению

общемозговых и менингеальных симптомов ($r=0,5$, $p<0,05$). Высокие показатели IL8, IL6 – адаптивная реакция, способствующая повышению локального клеточного иммунитета и фагоцитарной функции.

В период санации ликвора концентрация провоспалительных цитокинов не отличалась от группы сравнения (кроме TNF α). Снижение концентрации провоспалительных цитокинов совпадало с положительной динамикой клинических симптомов, вместе с тем дисбаланс цитокиновой системы в ЦСЖ больных ЭМ сохранялся в период реконвалесценции.

Хотя наличие ГЭБ лимитирует доступ многих компонентов системного иммунитета в ЦНС, он не является строго непроницаемым для клеток и цитокинов, и осуществляемый ими иммунный надзор за состоянием мозга служит важным механизмом его защиты, прежде всего от патогенных микроорганизмов. Приведенные ниже данные (таблица 4.2.2) доказывают интратекальную выработку провоспалительных цитокинов в ответ на энтеровирусы, что способствует миграции лейкоцитов в ЦНС и развитию локального иммунного ответа. Таблица 4.2.2 – Содержание свободных цитокинов в спинномозговой жидкости и крови у детей при менингеальной форме ЭВИ, Ме [Q25-Q75], $n=35$

Показатель, pg/ml	ЦСЖ	Кровь	p
TNF α	17,76 [9,89-23,25]	94,08 [29,14-180,20]	0,001
IFN γ	28,55 [16,49-63,71]	13,82 [6,78-17,52]	0,04
IL1 β	10,12 [4,48-14,47]	7,89 [6,08-10,72]	
IL2	9,86 [8,63-12,49]	6,60 [5,67-7,27]	0,005
IL4	1,88 [1,46-6,84]	5,03 [1,94-6,13]	0,02
IL6	890,65 [719,9-1026,0]	5,28 [3,42-15,19]	0,001
IL8	361,25 [251,8-631,50]	4,37 [2,96-25,74]	0,001
IL18	12,23 [9,58-15,03]	493,90 [262,80-607,20]	0,001
IFN α	12,69 [11,20-17,16]	10,00 [2,59-11,74]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: p – значимые различия между группами.

Содержание IFN γ , IL2 в ликворе превышало аналогичные показатели в крови в 1,5-5 раз, а IL8, IL6 – в 90 и 178 раз соответственно (рисунок 4.2.1). Увеличение локальной продукции цитокинов соответствовало экссудативному воспалению в ЦНС, в то время как купировалось системное воспаление.

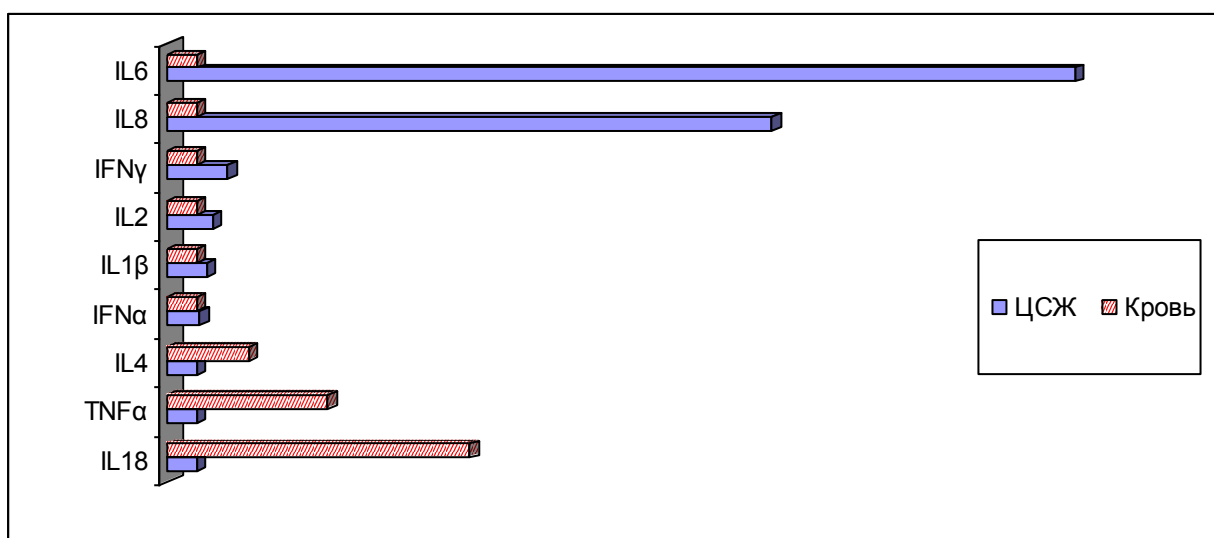


Рисунок 4.2.1 – Соотношение концентрации цитокинов в крови и ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей

У детей с ЭВМ регистрировалось повышение концентрации $\text{TNF}\alpha$ в крови в 5,5 раза более, чем в ликворе (при энтеровирусном менингите уровень этого цитокина в ликворе оказался ниже чем в группе детей без воспалительных изменений в ЦНС ($p < 0,01$), отмечались отрицательные корреляционные связи между уровнем $\text{TNF}\alpha$ в крови и уровнем плеоцитоза ($r = -0,5$, $p = 0,01$), возможно, в период виремии нарастал уровень в крови $\text{TNF}\alpha$, продуцируемый макрофагами и другими мононуклеарными фагоцитами, что вело к активации лейкоцитов, индукции интерферона γ , натуральных киллеров т.е., запускались реакции врожденного иммунитета, способствующие элиминации антигена.

Выявлено значительное превышение уровня IL18 в сыворотке крови по сравнению с ликвором (493 против 12 pg/ml, $p < 0,001$). Интерлейкин 18 – регуляторный цитокин, синтезируемый макрофагами. Схож с цитокинами семейства IL1 (по структуре, характеру рецепции, способу проведения сигнала, по противовоспалительным свойствам), а также с IL12 (как индуктор цитокинов Th1-профиля и как стимулятор Т-клеточной цитотоксичности) [112, 152, 178]. При нормальных физиологических условиях IL18 не экспрессируется интратекально [269]. У детей при ЭВМ содержание IL18 в ликворе может достигать $21,7 \pm 2,62$ pg/ml [64], что в целом соотносится с нашими данными. Вероятно, увеличение IL18 в крови является ключевым моментом, индуцирующим и поддерживаю-

щим ответную реакцию лимфоцитов Th1 типа, низкие его показатели в ЦСЖ обусловлены не синтезом этого цитокина микроглией, а проникновением через ГЭБ. IL18 может способствовать процессу воспаления при вирусной инфекции, стимулируя активность интерферонов, что подтверждается синергидностью IL18 и IFN γ в ликворе ($r=0,7$, $p<0,05$).

В остром периоде ЭВИ уровень противовоспалительного цитокина IL4 был ниже в ликворе и соотносился с уровнем сывороточного ($r=0,5$, $p<0,05$).

Уровень провоспалительных интерлейкинов в ЦСЖ был выше при трехзначном плеоцитозе, особенно IL6 ($p<0,05$) на фоне низкой концентрации фактора некроза опухоли α ($p<0,05$), и напротив, концентрация IL4 была больше при двухзначном плеоцитозе ($p<0,05$), таблица 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Концентрация цитокинов в ЦСЖ у детей при менингеальной форме ЭВИ в зависимости от плеоцитоза

Показатель	Двухзначный плеоцитоз, $n=14$ 52 [40-61] $\times 10^6/\text{л}$	Трехзначный плеоцитоз, $n=19$ 286 [181-448] $\times 10^6/\text{л}$	P
TNF α , pg/ml	28,35 [21,34-39,08]	10,38 [9,53-18,11]	$<0,05$
IFN γ , pg/ml	25,33 [15,50-53,51]	48,75 [19,43-65,30]	
IL1 β , pg/ml	14,47 [7,41-23,74]	25,27 [25,27-25,27]	
IL2, pg/ml	10,52 [9,18-11,40]	8,89 [6,40-10,90]	
IL6, pg/ml	750,70 [644,90-862,50]	996,50 [926,00-1145,00]	$<0,05$
IL8, pg/ml	369,35 [361,25-502,85]	650,00 [344,20-908,00]	
IL4, pg/ml	8,09 [5,17-10,57]	1,52 [1,12-1,68]	$<0,05$
IFN α , pg/ml	13,29 [9,87-17,26]	15,50 [11,51-17,16]	

Примечание – значимость различий при сравнении показателей: P – значимые различия между группами.

Концентрация интерферонов не имела различий в двух группах, но низкий уровень IFN α и IFN γ в последующем сопровождался более длительной санации ликвора (положительная корреляция, $r=0,5$, $p=0,02$). Дисбаланс продукции интерферонов в остром периоде энтеровирусного менингита может явиться основанием для патогенетической лекарственной коррекции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи цитокинов с воспалительными изменениями в ЦСЖ. Выраженность из-

менений локального иммунитета отражала манифестацию основных клинических проявлений болезни, обусловленных интенсивностью воспаления в ЦНС (по данным ЦСЖ).

Совершенно очевидно, что в настоящее время невозможно изучать ЦСЖ изолированно от других систем организма. Анализируя взаимоотношения между локальным иммунитетом ЦНС и системной защитой организма выявлено, что уровень $\text{TNF}\alpha$ в ликворе взаимосвязан с численностью моноцитов в крови, вероятно, эти клетки на ранней стадии инфекции являются основными продуцентами фактора некроза опухоли α , поскольку в остром периоде у больных с ЭВМ отмечался моноцитоз и имелся антагонизм между уровнем $\text{TNF}\alpha$ в ликворе и уровнем плеоцитоза ($r = -0,6$, $p = 0,02$).

Компенсаторно-адаптивные реакции системного клеточного иммунитета проявлялись во взаимодействии цитокинсодержащих лимфоцитов крови с уровнем $\text{IL}8$, $\text{IL}6$ в ликворе, в то же время факторы гуморального звена ограничивая антигенную нагрузку, способствуя снижению концентрации провоспалительных цитокинов ликвора (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Коэффициенты корреляции между иммунологическими показателями крови и концентрацией цитокинов в ЦСЖ

Показатель крови & Концентрация цитокинов в ЦСЖ	r , коэффициент корреляции	P
Моноциты & $\text{TNF}\alpha$	0,5	0,03
$\text{CD}3^+ \text{TNF}\alpha^+$ & $\text{IL}6$	0,5	0,01
$\text{CD}3^+ \text{TNF}\alpha^+$ & $\text{IL}8$	0,5	0,03
$\text{CD}3^+ \text{IL}2^+$ & $\text{IL}6$	0,6	0,02
$\text{CD}3^+ \text{IFN}\gamma^+$ & $\text{IL}6$	0,6	0,01
ЦИК & $\text{IL}2$	-0,5	0,03
ЦИК & $\text{IL}18$	-0,5	0,03
$\text{CD}20$ & $\text{IL}6$	-0,4	0,04

Примечание – p , уровень значимости.

Между цитокинсодержащими $\text{CD}3^+$ -лимфоцитами крови и ликвора отмечались отрицательные связи. Увеличение в периферическом кровотоке $\text{CD}3^+$ -цитокинсодержащих клеток не повышало их уровень в ликворе, что возможно,

свидетельствует об автономной регуляции локального иммунного ответа (таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5 – Коэффициенты корреляции между цитокинсодержащими клетками крови и ЦСЖ

Цитокинсодержащие клетки крови & цитокинсодержащие клетки ЦСЖ	г, коэффициент корреляции	р
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ & CD3 ⁺ TNF α ⁺	-0,6	0,03
CD3 ⁺ TNF α ⁺ & CD3 ⁺ IL2 ⁺	-0,8	0,04
CD3 ⁺ TNF α ⁺ & CD3 ⁺ TNF α ⁺	-0,6	0,04
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ & CD3 ⁺ IL2 ⁺	-0,5	0,04
CD3 ⁺ IL4 ⁺ & CD3 ⁺ IL2 ⁺	-0,8	0,04

Примечание – р, уровень значимости.

Резюме. Установлено, что у детей при энтеровирусном менингите наблюдается двух-трехзначный плеоцитоз, преобладают нейтрофилы (62,60%). Лимфоцитарная популяция ликвора преимущественно представлена CD3⁺, CD4⁺-, CD8⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитами. Соотношение CD4/CD8 в ликворе составило 3,44±0,34, в крови – 1,35±0,05 (р<0,01). У детей с высоким индексом соотношения CD4/CD8 в ликворе (более трех) средний показатель плеоцитоза составил 154,41±26,35×10⁶/л против 428,57±35,40×10⁶/л, р=0,01. При изучении цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов выявлено, что особенностью регуляторных лимфоцитов ЦСЖ явилось увеличение удельного веса спонтанных CD3⁺IFN γ ⁺-, CD3⁺TNF α ⁺-, CD3⁺IL4⁺-, CD3⁺IL2⁺-лимфоцитов, оказывающих возможно, паракринное влияние на цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и ТНК, что отражало Th-1-зависимый тип иммунного воспаления и обеспечивало скоординированный иммунный ответ при энтеровирусной инфекции.

Функциональная активность CD3⁺-клеток, оцениваемая с помощью коэффициента стимуляции, была ниже в 4-10 раз в ликворе по сравнению с кровью. Указанные изменения, по всей вероятности, служат признаком скорее не угнетения, а изменения резервных возможностей клеток в условиях повышенного их потребления в процессе реализации реакций противoinфекционной защиты. Т.е. снижение активности цитокинсинтезирующих клеток в ЦСЖ, можно

считать своеобразным компенсаторным механизмом при ЭВМ. Между цитокиносодержащими $CD3^+$ -лимфоцитами крови и ликвора имелся антагонизм, что возможно, свидетельствовало об автономной регуляции локального иммунного ответа.

Анализируя уровни свободных цитокинов в спинномозговой жидкости нами определено, что концентрации $IFN\gamma$ и $IFN\alpha$, IL6, IL8 превышали эти показатели в группе сравнения (дети без воспалительных изменений в ЦНС) и были значительно выше в остром периоде менингита, чем в периоде реконвалесценции ($p < 0,01$), наряду с этим в группе сравнения уровень IL4 был выше чем в остром периоде менингита ($p < 0,05$). Но при этом уровень $TNF\alpha$ в ликворе при энтеровирусном менингите был ниже.

Клинические проявления болезни также зависели от уровня свободных и цитоплазматических цитокинов: снижение функциональной активности $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$ ликвора и сниженная концентрация $IFN\alpha$ в ЦСЖ приводили к удлинению субфебрилитета, более длительному сохранению общемозговых и менингеальных симптомов ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

При ЭВМ содержание $IFN\gamma$, IL2 в ликворе превышало аналогичные показатели в крови в 1,5-5 раз, а IL8, IL6 – в 90 и 178 раз соответственно. У детей с ЭВМ отмечалось преобладание концентрации $TNF\alpha$ и IL18 в крови, над содержанием этих цитокинов в ликворе, что возможно способствовало активации неспецифического иммунитета и элиминации антигена.

Корреляционные связи отражали адаптивные реакции, направленные на поддержание иммунного гомеостаза.

В острый период менингеальной формы ЭВИ наблюдалось три типичных синдрома: катаральный, лихорадочный и поражение ЦНС. Энтеровирусы выделялись из носоглотки и крови в первые 3-4 дня заболевания, а в более поздние сроки они изолировались из ликвора. Стадия поражения ЦНС по времени не совпадала с вирусемией и катаральным периодом.

Исследования иммунокомпетентных клеток в этом периоде отражали гематоликворный иммунный барьер, вероятно, характер его смешанный: гемато-

логический и ликворный. Клеточный состав гематологического происхождения и соответствовал основным клинико-функциональным состояниям: развитию воспаления и противовирусной защите. Цитокин-позитивные регуляторные $CD3^+$ -лимфоциты, способствовали развитию воспаления, в это же время $CD3^+IFN\gamma^+$ в содружестве с натуральными киллерами и $CD3^+IL2^+$ в содружестве с цитотоксическими лимфоцитами осуществляли противовирусную защиту, формируя клеточный иммунитет.

В ликворе происходило нарастание содержания свободных цитокинов, с ассоциацией их с NK и активацией $CD3^+IFN\gamma^+$, что приводило к антивирусному действию. Увеличение локальной продукции цитокинов соответствовало экссудативному воспалению в ЦНС, в то время как купировалось системное воспаление.

В этот период в крови преобладала иммунорегуляторная субпопуляция лимфоцитов и цитотоксических клеток, что благоприятствовало уменьшению антигенной нагрузке и формированию адаптивного иммунитета.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

5.1. Клинико-лабораторная эффективность базисной терапии при энтеровирусных менингитах у детей

Этиотропная терапия энтеровирусных инфекций на сегодняшний день находится в стадии экспериментальных разработок и не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует. В связи с этим возникает вопрос о поиске эффективных и безопасных препаратов для лечения энтеровирусного менингита у детей. В последние годы появились публикации об использовании в педиатрической практике цитокинов, их индукторов, антицитокиновых препаратов при различных заболеваниях [34, 65], но нерешенной задачей остается выбор препарата.

Иммунологические предикторы развития длительной санации ликвора. Средние сроки нормализации показателей ликвора в нашем исследовании составили 18 ± 2 дня, но колебались от 11 до 37 дней в отдельных случаях. Методом случайной выборки пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа ($n=81$) – дети, у которых санация ликвора произошла в средние сроки и уровень контрольного цитоза не превышал $10 \times 10^6/\text{л}$, при нормальном уровне белка; 2-я группа ($n=61$) – дети, у которых регистрировалась длительная санация ликвора и уровень контрольного цитоза был более $10 \times 10^6/\text{л}$. Наиболее информативными в отношении задержки санации ликвора у исследуемых пациентов являлись такие показатели как сниженный стартовый уровень лимфоцитов, CD3^{+-} , CD8^{+} -клеток, спонтанных $\text{CD3}^{+}\text{IFN}\gamma^{+}$ - и стимулированных $\text{CD3}^{+}\text{IL2}^{+}$ -лимфоцитов и функциональная недостаточность натуральных киллеров, содержащих $\text{IFN}\gamma$ ($r=0,5$, $p<0,05$). С помощью ROC-анализа были вычислены пороги отсечения для данных показателей и представлены в таблицах 5.1.1, 5.1.2, рисунках 5.1.1, 5.1.2. Наличие у пациента показателей ниже порога отсечения дает возможность прогнозировать задержку санации ликвора.

Таблица 5.1.1 – Диагностические показатели отдельных стартовых иммунологических показателей у детей 3-7 лет при энтеровирусном менингите

Показатель	Порог отсечения $\times 10^9/\text{л}$	AUC, площадь под кривой	Доверитель- ный интервал 95%	Чувст- витель- ность, %	Специ- фич- ность, %
Лимфоциты	2,95	0,93	0,86-0,99	95	76
CD3 ⁺	2,28	0,89	0,80-0,98	89	95
CD4 ⁺	1,14	0,84	0,74-0,95	92	74
CD 8 ⁺	0,93	0,82	0,69-0,94	75	96
CD3 ⁺ IL2 ⁺ ст.	0,28	0,74	0,56-0,86	78	84
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ сп.	0,04	0,79	0,66-0,93	86	73
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ ст	0,09	0,82	0,69-0,94	81	72

Кривые ROC

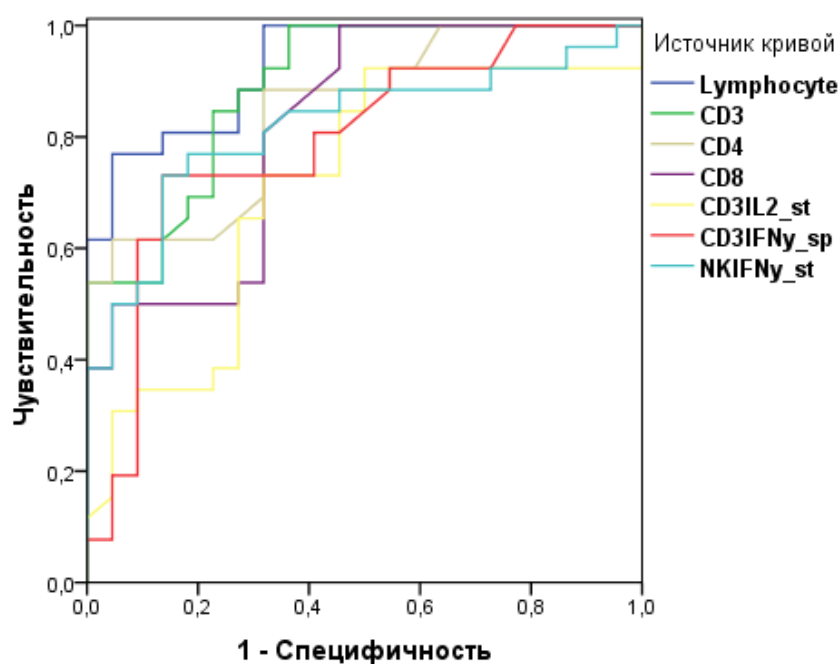


Рисунок 5.1.1 – ROC-кривые отдельных стартовых иммунологических показателей у детей 3-7 лет при энтеровирусном менингите

Таблица 5.1.2 – Диагностические показатели отдельных стартовых иммунологических показателей у детей старше 7 лет при энтеровирусном менингите

Показатель	Порог отсечения $\times 10^9/\text{л}$	AUC, площадь под кривой	Доверитель- ный интервал 95%	Чувст- витель- ность, %	Специ- фич- ность, %
Лимфоциты	2,31	0,95	0,92-0,99	88	67
CD3 ⁺	1,00	0,88	0,79-0,96	74	82
CD8 ⁺	0,35	0,85	0,76-0,94	77	75
CD3 ⁺ IL2 ⁺ ст.	0,32	0,78	0,67-0,88	85	65
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ сп.	0,05	0,77	0,66-0,88	80	62
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ ст	0,19	0,70	0,59-0,82	75	57

Кривые ROC

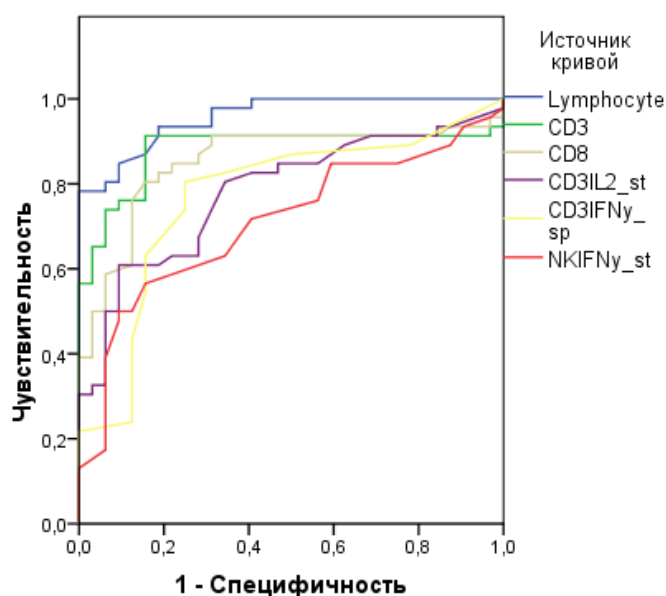


Рисунок 5.1.2 – ROC-кривые отдельных стартовых иммунологических показателей у детей старше 7 лет при энтеровирусном менингите

Полученные доказательства нарушений иммунного гомеостаза при ЭВМ диктуют использование в комплексной терапии больных иммуноориентированных лекарственных средств, способствующих коррекции дисбаланса различных звеньев иммунитета.

Для оценки эффективности комплексного лечения энтеровирусных менингитов с применением иммуномодуляторов проводили курс традиционного

лечения у группы больных без применения данных препаратов. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей специфического и неспецифического иммунитета. Базисная терапия менингеальной формы ЭВИ включала назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. В соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Детям в первой группе (n=35) назначался Амиксин - низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к классу флуореонов (125 мг); во второй группе (n=60) – Анаферон детский, представляющий собой сверхмалые дозы антител к IFN γ человека. В третьей группе (n=20) назначался Полиоксидоний – производное полиэтиленпиперазина; в четвертой группе (n=60) – Циклоферон (меглюмина акридонацетат), низкомолекулярный индуктор интерферона; в пятой группе (n=39) – Виферон, комплексный препарат, содержащий человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2b, аскорбиновую кислоту и альфа-токоферола ацетат. В контрольной группе (n=60) дети получали соответствующую базисную терапию.

Основные клинические проявления в контрольной группе представлены в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне базисной терапии, в днях, n=60

Клинические проявления	Me [Q25-Q75]
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]
Менингеальные симптомы	4 [3,0-6,0]
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]

В период разгара инфекции воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости в контрольной и сравниваемых группах не отличались друг от друга (таблица 5.1.4). Санация ликвора в контрольной группе произошла у 57 % детей.

Таблица 5.1.4 – Характеристика состава cerebrospinalной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период разгара болезни, Me [Q25 -Q75]

Показатель	Базисная терапия, n=60	Комплексная терапия, n=214
Цитоз, (10^6 /л)	190 [70-400]	219 [3-294]
Нейтрофилы, (10^6 /л)	132 [50-244]	120 [38-202]
Лимфоциты, (10^6 /л)	51 [21-120]	65 [18-117]
Белок, (г/л)	0,4 [0,2-0,5]	0,4 [0,2-0,5]

Острый период энтеровирусного менингита у детей дошкольного возраста характеризовался нейтрофилезом, моноцитозом, увеличением поглотительной активности нейтрофилов (таблица 5.1.5)

Таблица 5.1.5 – Показатели неспецифического иммунитета энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет, острый период

Показатель, $\times 10^9$ /л	Базисная терапия, n=30		Комплексная терапия, n=57		p
	M	m	M	m	
Лейкоциты	7,28	0,61	7,04	0,45	>0,05
Гранулоциты	4,10	0,21	3,95	0,33	>0,05
Моноциты	0,42*	0,04	0,53*	0,04	>0,05
НСТсп, %	10,10	1,32	13,35	2,24	>0,05
НСТст, %	16,24	2,42	22,04	2,40	>0,05
БА, %	35,56	2,04	33,43	2,25	>0,05
Аф мон	0,35	0,03	0,44	0,02	>0,05
АФ мон, %	84,18	2,01	85,58	1,58	>0,05
АФ ней	3,90*	0,32	3,81*	0,30	>0,05
АФ ней, %	91,20	1,22	92,83	1,06	>0,05
NK	0,37	0,04	0,44	0,07	>0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FN γ ⁺ /ст.	0,10*	0,01	0,10*	0,009	>0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,01	0,003	>0,05

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$; p – статистически значимые различия между группами.

Адаптивное звено иммунитета в остром периоде ЭВМ характеризовалось увеличением циркулирующих иммунных комплексов и активированных лимфоцитов (CD3⁺HLADR⁺), Т-лимфопенией, уменьшением стимулированных CD3⁺-клеток, содержащих интерферон γ и интерлейкин 2 (таблица 5.1.6).

Таблица 5.1.6 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет, острый период

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Комплексная терапия, n=57		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	1,79	0,08	1,80	0,10	>0,05
CD 20 ⁺	0,49	0,05	0,52	0,05	>0,05
Ig A, г/л	0,97	0,12	0,94	0,11	>0,05
Ig M, г/л	1,35	0,08	1,41	0,10	>0,05
Ig G, г/л	8,72	0,47	9,56	0,59	>0,05
ЦИК, ед.	62,10*	5,94	56,30*	5,36	>0,05
CD 3 ⁺	1,46*	0,08	1,57*	0,09	>0,05
CD 4 ⁺	0,76*	0,06	0,88*	0,09	>0,05
CD 8 ⁺	0,65*	0,04	0,71*	0,08	>0,05
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , %	1,39*	0,30	1,41*	0,62	>0,05
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,56	0,06	0,57	0,06	>0,05
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,04	0,005	0,05	0,005	>0,05
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,20*	0,01	0,22*	0,01	>0,05
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03	0,005	0,03	0,005	>0,05
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,007	0,04	0,007	>0,05
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,03	0,003	0,06	0,007	>0,05
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,33*	0,02	0,34*	0,02	>0,05
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,02	0,006	0,02	0,006	>0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,37	0,33	1,94	0,47	>0,05

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;

p – статистически значимые различия между группами.

Иммунологические показатели у детей школьного возраста при энтеровирусном менингите приведены в таблицах 5.1.7 и 5.1.8. В остром периоде ЭВМ у детей старше 7 лет в неспецифическом звене иммунитета наблюдалось снижение показателей стимулированного НСТ теста, увеличение бактерицидной активности крови по сравнению со здоровыми детьми (p<0,05).

Таблица 5.1.7 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет, острый период

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Комплексная терапия, n=110		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	5,95	0,33	6,04	0,33	>0,05
Гранулоциты	3,67	0,32	3,50	0,28	>0,05
Моноциты	0,39	0,03	0,42	0,03	>0,05
НСТсп, %	9,63	1,22	11,59	1,11	>0,05
НСТст, %	14,54*	1,57	12,38*	2,36	>0,05
БА, %	35,77*	1,73	36,59*	1,64	>0,05
Аф мон	0,34	0,03	0,40	0,03	>0,05
АФ мон, %	86,59	1,49	84,95	1,50	>0,05
АФ ней	3,41	0,28	3,24	0,25	>0,05
АФ ней, %	93,79	0,71	93,17	0,75	>0,05
NK	0,31	0,04	0,36	0,05	>0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10	0,006	0,10	0,007	>0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,01	0,003	>0,05

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

Таблица 5.1.8 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей школьного возраста, острый период

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Комплексная терапия, n=110		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	1,89	0,09	1,99	0,07	>0,05
CD 20 ⁺	0,34	0,03	0,32	0,02	>0,05
Ig A, г/л	1,38	0,10	1,41	0,10	>0,05
Ig M, г/л	1,48	0,08	1,48	0,10	>0,05
Ig G, г/л	11,18	0,52	10,68	0,52	>0,05
ЦИК, ед.	63,26	5,22	54,17	4,82	>0,05
CD 3 ⁺	1,23	0,07	1,31	0,06	>0,05
CD 4 ⁺	0,64	0,04	0,74	0,04	>0,05
CD 8 ⁺	0,53	0,05	0,59	0,03	>0,05
CD3 ⁺ /HLADR, %	1,94	0,30	1,67	0,24	>0,05
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,48	0,03	0,48	0,03	>0,05
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,04*	0,004	0,05*	0,004	>0,05
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,26	0,02	0,24	0,02	>0,05
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,02*	0,003	0,03*	0,003	>0,05
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,005	0,04	0,005	>0,05
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,03	0,002	0,03	0,002	>0,05

Продолжение таблицы 5.1.8

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Комплексная терапия, n=110		p
	М	m	М	m	
$\text{CD3}^+\text{IFN}\gamma^+/\text{ст.}$	0,35	0,03	0,37	0,02	$>0,05$
$\text{CD3}^+\text{IFN}\gamma^+/\text{сп.}$	0,03*	0,003	0,03*	0,003	$>0,05$
$\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+,\%$	2,54	0,41	2,92	0,51	$>0,05$

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p<0,05$;

P – статистически значимые различия между группами.

Более выраженные изменения у детей старшего возраста регистрировались со стороны адаптивного иммунитета и характеризовались Т-лимфопенией, уменьшением CD3^+ -клеток, содержащих IL2, $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, увеличением уровня Ig M и циркулирующих иммунных комплексов ($p<0,05$, по сравнению со здоровыми детьми).

Таким образом, основная и контрольная группы были сопоставимы по основным иммунологическим показателям до начала терапии.

5.2. Оценка эффективности комплексной терапии с применением амиксина при энтеровирусных менингитах у детей

В настоящее время в лечении вирусных заболеваний широко используются иммунокорректирующие препараты, реализующие свое действие через систему интерферонов. Интерфероны – естественные цитокины, обладающие противовирусной активностью – способностью к подавлению репликации многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Кроме того, интерфероны усиливают цитотоксичность лимфоцитов и активность естественных киллеров, стимулируют фагоцитоз, повышают активность нейтрофилов, регулируют иммунный ответ [17].

Амиксин – первый отечественный низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона. Он подавляет репликацию вирусов, обладает прямым противовирусным действием, ингибирует обратную транскриптазу РНК-содержащих вирусов, вызывает в организме индукцию всех типов интерферонов (α , δ , γ), повышает чувствительность клеток-мишеней к собственному интерферону [9]. Амиксин может проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывать продукцию интерферонов в ЦНС [75]. Амиксин используют при лечении ОРВИ [69], герпетической инфекции [56]. Однако, данные препараты не нашли широкого применения при лечении менингеальной формы энтеровирусной инфекции.

Под наблюдением находилось 35 детей старше семи лет с энтеровирусным менингитом, которые в острый период заболевания помимо базисной терапии получали амиксин. Оценка клинической эффективности представлена в таблице 5.2.1.

Анализируя данные можно отметить, что на фоне применения амиксина в составе комплексной терапии длительность менингеальных симптомов была меньше чем в контрольной группе ($p=0,04$).

Санация ликвора на фоне базисной терапии наблюдалась у 57% детей, «затяжное» течение менингита наблюдалось у 43% (таблица 5.2.2), во второй

группе санация ликвора наступила у 69% пациентов (по сравнению с первой группой, $p<0,05$), медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$, $p<0,05$.

Таблица 5.2.1 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне комплексной терапии с применением амиксина, Ме [Q25-Q75], в днях

Клинические проявления	Базисная терапия, n=30	Амиксин + Базисная терапия, n=35
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]	3,0 [3,0-5,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]
Менингеальные симптомы	4 [3,0-6,0]	3,0* [2,0-4,0]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p<0,05$

Таблица 5.2.2 – Характеристика состава cerebrospinalной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период реконвалесценции, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Базисная терапия, n=30	Амиксин+ Базисная терапия, n=35
Цитоз, ($10^6/\text{л}$)	26 [18-50]	13* [7-24]
Нейтрофилы, ($10^6/\text{л}$)	4,0 [3-8]	3 [3-6]
Лимфоциты, ($10^6/\text{л}$)	16,0 [11-30]	10 [10-15]
Белок, (г/л)	0,2 [0,2-0,4]	0,3 [0,2-0,5]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p<0,05$

Таким образом, включение амиксина в терапию у детей при энтеровирусном менингите позволило сократить длительность менингеальных симптомов и повлияло на санацию ликвора.

Влияние амиксина на иммунную систему при ЭВМ представлено в таблицах 5.2.3, 5.2.4. В период реконвалесценции при энтеровирусном менингите в контрольной группе отмечалось угнетение кислородзависимого килинга нейтрофилов со снижением их функциональной активности по сравнению со здоровыми детьми, в периферическом кровотоке наблюдалась $\text{CD}3^+$ -, $\text{CD}4^+$ -лимфопения, уменьшение $\text{CD}3^+$ -клеток, спонтанно синтезирующих интерферон γ и фактор некроза опухоли α , увеличение уровня Ig M и циркулирующих иммунных комплексов.

Таблица 5.2.3 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения амиксина, период реконвалесценции

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Амиксин+ Базисная терапия, n=35		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,56	0,28	6,66	0,23	
Гранулоциты	4,01	0,28	3,70	0,21	
Моноциты	0,44	0,04	0,58*	0,03	0,004
НСТсп, %	7,69*	0,92	10,05	1,15	
НСТст, %	13,86*	1,48	18,13	1,42	
БА, %	37,23	1,82	35,54	1,41	
Аф мон	0,35	0,03	0,47*	0,03	0,008
АФ мон, %	82,64	1,88	80,42	1,24	
АФ ней	3,64	0,23	3,32	0,18	
АФ ней, %	91,98	0,89	89,77	0,84	
NK	0,29	0,04	0,28	0,03	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10	0,01	0,11	0,009	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,01	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;

p – статистически значимые различия между группами.

На фоне применения амиксина у детей при ЭВМ наблюдались моноцитоз с увеличением поглотительной активности, показатели НСТ теста не отличались от данных у здоровых детей, число Т-лимфоцитов нормализовалось, при этом базовый уровень CD3⁺TNF α ⁺-, CD3⁺IL2⁺-, CD3⁺IFN γ ⁺-клеток был выше чем в контрольной группе (p<0,05).

Таблица 5.2.4 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет фоне применения амиксина, период реконвалесценции

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Амиксин + Базисная терапия, (n=35)		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,13*	0,07	2,42	0,10	0,03
CD 20 ⁺	0,32	0,02	0,33	0,02	
Ig A, г/л	1,41	0,10	1,30	0,11	
Ig M, г/л	1,48*	0,10	1,67*	0,09	

Продолжение таблицы 5.2.4

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Амиксин + Базисная терапия, (n=35)		p
	М	m	М	m	
Ig G, г/л	10,68	0,52	10,02	0,43	
ЦИК, ед.	54,17*	4,82	62,32*	5,38	
CD 3 ⁺	1,33*	0,06	1,70	0,08	0,03
CD 4 ⁺	0,69*	0,04	0,93	0,05	
CD 8 ⁺	0,53	0,03	0,69*	0,04	0,08
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	1,67	0,24	2,92	0,45	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,43	0,03	0,52	0,03	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,04*	0,006	0,08	0,007	0,003
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,22	0,02	0,24	0,02	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03	0,002	0,05*	0,01	0,004
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,008	0,07*	0,002	0,001
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,04	0,004	0,05	0,004	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,34	0,02	0,43*	0,03	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,03*	0,004	0,06	0,002	0,008
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,92	0,31	2,89	0,24	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$;
p – статистически значимые различия между группами.

Таким образом выявлено, что включение амиксина в лечение энтеровирусного менингита у детей приводило к укорочению проявлений менингеальных симптомов, позволило добиться санации ликвора у 69 % пациентов (медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$). Иммунологический эффект выражался в активации поглотительной способности моноцитов и регулирующих лимфоцитов, содержащих IFN γ и TNF α , что привело к повышению активности клеточного иммунитета и CD8⁺-клеток и способствовало улучшению клинических показателей.

5.3. Оценка эффективности комплексной терапии с применением анаферона детского при энтеровирусных менингитах у детей

В нашей работе с целью иммунокоррекции мы использовали индуктор эндогенного интерферона – анаферон детский в острый период заболевания.

Анаферон детский – отечественный препарат, который представляет собой сверхмалые дозы антител к интерферону- γ человека. Препарат прошел полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к применению (регистрационное удостоверение № РN000372/01-2001 от 05.04.2001).

Сравнительная оценка клинических симптомов энтеровирусного менингита у детей контрольной группы и основной группы показала, что применение анаферона детского способствует сокращению продолжительности лихорадки ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, таблица 5.3.1.

Таблица 5.3.1 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне комплексной терапии с применением анаферона детского, Ме [Q25-Q75], в днях

Клинические проявления	Базисная терапия, n=30	Анаферон + Базисная терапия, n=60
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]	3,00 [2,0-4,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]
Менингеальные симптомы	4 [3,0-6,0]	3,00 [2,0-5,0]
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]	2,0* [3,0-5,0]

Примечание –* достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

Санация ликвора на фоне базисной терапии наблюдалась у 57 % детей. Длительная санация ЦСЖ наблюдалось в 43 % (таблица 5.3.2), во второй группе санация ликвора наступила у 67 % пациентов (по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$), медиана плеоцитоза составила $14 \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$.

Т.о., клинический эффект анаферона детского при ЭВМ проявлялся в уменьшении лихорадочного периода и улучшении показателей ЦСЖ при контрольной пункции ($p < 0,05$).

Таблица 5.3.2 – Характеристика состава cerebrospinalной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период реконвалесценции, Me [Q25-Q75]

Показатель	Базисная терапия, n=60	Анаферон + Базисная терапия, n=60
Цитоз, (10^6 /л)	26 [18-50]	14* [7-21]
Нейтрофилы, (10^6 /л)	4,0 [3-8]	3 [2-6]
Лимфоциты, (10^6 /л)	16,0 [11-30]	12 [9-19]
Белок, (г/л)	0,2 [0,2-0,4]	0,25 [0,2-0,5]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

В иммунном статусе у детей 3-7 лет, получавших анаферон детский, отмечены более высокий уровень НСТ-позитивных нейтрофилов и лимфоцитов по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию ($p < 0,05$) и нормализацию показателей Т-клеточного звена иммунитета (таблицы 5.3.3, 5.3.4). У детей контрольной группы этого же возраста сохранялась лимфопения.

Таблица 5.3.3 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения анаферона детского, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9$ /л	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=15		p
	M	m	M	m	
Лейкоциты	6,82	0,41	7,54	0,37	
Гранулоциты	3,05	0,34	3,23	0,25	
Моноциты	0,50	0,05	0,47	0,05	
НСТсп, %	9,82	2,14	20,00	2,58	0,01
НСТст, %	15,82	2,82	29,75	3,47	0,002
БА, %	35,85	2,80	29,70	5,33	
АФ мон	0,41	0,04	0,40	0,09	
АФ мон, %	81,80	2,93	79,70	2,36	
АФ ней	2,77	0,29	3,69	0,54	
АФ ней, %	89,81	2,65	86,30	3,17	
NK	0,43	0,08	0,48	0,06	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10*↓	0,01	0,26*↑	0,009	0,03
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,02	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$; p – статистически значимые различия между группами.

Таблица 5.3.4 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения анаферона детского, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=15		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,80*↓	0,15	3,92	0,22	0,008
CD 20 ⁺	0,42	0,05	0,43	0,06	
Ig A, г/л	0,98	0,31	1,33	0,38	
Ig M, г/л	1,15	0,19	1,38	0,21	
Ig G, г/л	9,37	0,88	9,00	0,68	
ЦИК, ед.	50,91*↑	7,17	66,00*↑	18,00	
CD 3 ⁺	2,11*↓	0,13	2,40	0,15	
CD 4 ⁺	1,02*↓	0,10	1,21	0,06	
CD 8 ⁺	1,07	0,12	1,02	0,07	
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	3,39	1,19	1,11	0,35	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,67	0,10	0,80	0,13	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,06*	0,008	0,12*	0,007	0,02
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24*↓	0,05	0,30	0,07	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,04	0,006	0,06	0,007	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,06	0,007	0,10*	0,01	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,05	0,008	0,08*	0,009	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,52	0,11	0,67	0,09	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05*↑	0,006	0,05*↑	0,005	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,82	0,30	1,68	0,30	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$; p – статистически значимые различия между группами.

Назначение анаферона детского у пациентов школьного возраста при ЭВМ способствовало нормализации показателей НСТ-теста, общего числа лимфоцитов и CD3⁺-клеток, спонтанно синтезирующих TNFα и IFNγ (таблицы 5.3.5, 5.3.6)

Таблица 5.3.5 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения анаферона детского, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=15		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,56	0,28	6,57	0,32	

Продолжение таблицы 5.3.5

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=15		p
	М	m	М	m	
Гранулоциты	4,01	0,28	3,26	0,20	
Моноциты	0,44	0,04	0,56	0,05	
НСТсп, %	7,69*↓	0,92	15,39	1,57	0,001
НСТст, %	13,86*↓	1,48	24,43	2,18	
БА, %	37,23	1,82	33,06	2,12	
Аф мон	0,35	0,03	0,44	0,03	
АФ мон, %	82,64	1,88	80,98	1,95	
АФ ней	3,64	0,23	3,03	0,19	
АФ ней, %	91,98	0,89	92,64	0,83	
NK	0,29	0,04	0,34	0,05	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10	0,01	0,16	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,02	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$;
p – статистически значимые различия между группами.

Таблица 5.3.6 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения анаферона детского, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=25		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,13*↓	0,07	2,75	0,19	
CD 20 ⁺	0,32	0,02	0,41	0,05	
Ig A, г/л	1,41	0,10	1,11	0,07	
Ig M, г/л	1,48*↑	0,10	1,64*	0,14	
Ig G, г/л	10,68	0,52	11,00	0,49	
ЦИК, ед.	54,17*↑	4,82	78,90*↑	7,28	
CD 3 ⁺	1,41*↓	0,06	1,96	0,13	
CD 4 ⁺	0,74*↓	0,04	1,05	0,10	
CD 8 ⁺	0,59	0,03	0,76	0,06	0,04
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , %	1,67	0,24	1,51	0,23	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,48	0,03	0,60	0,05	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,04*↓	0,006	0,08	0,004	0,04
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,35	0,04	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03*↓	0,002	0,05	0,001	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,008	0,07	0,007	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,03	0,004	0,05	0,006	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,34	0,02	0,46	0,04	

Продолжение таблицы 5.3.6

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Анаферон + Базисная терапия, n=25		p
	М	m	М	m	
CD3 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,03*↓	0,004	0,06	0,003	0,02
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ ,%	2,92	0,31	2,10	0,33	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

Таким образом, на фоне применения анаферона детского укорачивался лихорадочный период и улучшалось качество санации ликвора (p<0,05). Иммунологический эффект наблюдался в виде модуляции кислородзависимого киллинга нейтрофилов и воздействия преимущественно на Т-клеточное звено.

5.4. Оценка эффективности комплексной терапии с применением полиоксидония при энтеровирусных менингитах у детей

Полиоксидоний относится к высокомолекулярным, химически чистым иммунокорректорам, полученным с помощью направленного химического синтеза. Препарат разрешен к медицинскому применению у детей и взрослых в двух лекарственных формах: в виде инъекций и в виде суппозиторий [58, 60]. Отличительной особенностью полиоксидония служит способность препарата воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т.е. повышение исходно сниженных, или понижение исходно повышенных показателей, что делает возможным назначение препарата без предварительного иммунологического исследования. Химическое название: сополимер N-окиси 1,4 этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида [58].

Помимо иммуномодулирующего эффекта полиоксидоний обладает детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, обусловленными особенностями его химической структуры [60].

Нами оценена клинико-лабораторная эффективность полиоксидония у детей при энтеровирусном менингите.

Как видно из таблицы 5.4.1 у детей с ЭВМ на фоне применения полиоксидония укорачивался лихорадочный период и продолжительность гипертензионного синдрома ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, очевидно клинический эффект связан с детоксицирующим свойством препарата.

Таблица 5.4.1 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне комплексной терапии с применением полиоксидония, Me [Q25-Q75], в днях

Клинические проявления	Базисная терапия, n=60	Полиоксидоний + Базисная терапия, n=20
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]	2,5* [1,0-3,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]
Менингеальные симптомы	4,0 [3,0-6,0]	3,0* [2,0-4,0]
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]	2* [1,0-4,0]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

На 16-23 день болезни санация ликвора на фоне базисной терапии наблюдалась у 57 % детей, длительная санация ЦСЖ наблюдалось в 43 % (таблица 5.4.2), во второй группе санация ликвора наступила у 75 % пациентов (по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$), медиана плеоцитоза составила $12 \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$.

Т.о., клинический эффект полиоксидония при ЭВМ проявлялся в сокращении лихорадочного периода, цефалгии и длительности проявления менингеальных симптомов, санация ликвора произошла у 75% пациентов ($p < 0,05$).

Таблица 5.4.2 – Характеристика состава cerebrospinalной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период реконвалесценции, Me [Q25-Q75]

Показатель	Базисная терапия, n=60	Полиоксидоний + Базисная терапия, n=20
Цитоз, ($10^6/\text{л}$)	26 [18-50]	12* [8-14]
Нейтрофилы, ($10^6/\text{л}$)	4,0 [3-8]	4 [2-4]
Лимфоциты, ($10^6/\text{л}$)	16,0 [11-30]	9 [8-13]
Белок, (г/л)	0,2 [0,2-0,4]	0,20 [0,15-0,28]

Примечание –* достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

Данные иммунологических показателей детей 3-7 лет при ЭВМ с применением полиоксидония представлены в таблицах 5.4.3 и 5.4.4.

Таблица 5.4.3 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения полиоксидония, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=30		Полиоксидоний + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,82	0,41	7,54	0,59	
Гранулоциты	3,05	0,34	3,54	0,47	
Моноциты	0,50	0,05	0,60*	0,05	
НСТсп, %	9,82	2,14	8,78	2,77	
НСТст, %	15,82	2,82	16,33	3,80	
БА, %	35,85	2,80	41,19	1,57	0,03

Продолжение таблицы 5.4.3

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Полиоксидоний + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Аф мон	0,41	0,04	0,47	0,03	
АФ мон, %	81,80	2,93	82,58	1,81	
АФ ней	2,77	0,29	2,90	0,18	
АФ ней, %	89,81	2,65	93,20	0,77	
NK	0,43	0,08	0,31	0,07	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10*↓	0,01	0,21	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,02	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;

p – статистически значимые различия между группами.

Применение полиоксидония у дошкольников при ЭВМ привело повышению бактерицидной активности фагоцитов, нормализации лимфоцитов (Т- и В-клеток, увеличению Т-хелперов второго типа и повышению функциональной активности CD 3⁺-клеток, синтезирующих интерферон γ (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5.4.4 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения полиоксидония, период реконвалесценции

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Полиоксидоний + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,80*↓	0,15	3,40	0,23	0,006
CD 20 ⁺	0,42	0,05	0,62	0,07	0,01
Ig A, г/л	0,98	0,31	0,77	0,11	
Ig M, г/л	1,15	0,19	1,37	0,12	
Ig G, г/л	9,37	0,88	8,02	0,48	
ЦИК, ед.	50,91*↑	7,17	40,22	6,53	
CD 3 ⁺	2,11*↓	0,13	2,47	0,21	0,02
CD 4 ⁺	1,02*↓	0,10	1,37	0,15	0,01
CD 8 ⁺	1,07	0,12	0,93	0,06	
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	3,39	1,19	0,83	0,22	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /ст.	0,67	0,10	0,84*	0,10	
CD3 ⁺ TNF α ⁺ /сп.	0,06*↓	0,008	0,11*↑	0,006	

Продолжение таблицы 5.4.4

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Полиоксидоний + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24*↓	0,05	0,29*↓	0,05	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,04	0,006	0,06	0,007	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,06	0,007	0,09*↑	0,006	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,05	0,008	0,09*↑	0,009	0,02
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,52	0,11	0,74*↑	0,10	0,04
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05*↓	0,006	0,08*↑	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,82	0,30	0,67	0,20	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

У детей старше 7 лет при ЭВМ в период реконвалесценции на фоне использования полиоксидония отмечался моноцитоз с увеличением его поглотительной активности, что возможно, компенсировало сниженный кислородзависимый киллинг нейтрофилов, возросло число натуральных киллеров по сравнению с контрольной группой (p<0,05), таблица 5.4.5.

Таблица 5.4.5 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения полиоксидония

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Полиоксидоний + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,56	0,28	7,51	0,60	
Гранулоциты	4,01	0,28	3,81	0,32	
Моноциты	0,44	0,04	0,75*↑	0,22	0,003
НСТсп, %	7,69*↓	0,92	5,88*↓	1,39	
НСТст, %	13,86*↓	1,48	10,38*↓	1,82	
БА, %	37,23	1,82	39,19*↑	3,32	
АФ мон	0,35	0,03	0,53*↑	0,13	0,004
АФ мон, %	82,64	1,88	74,00	3,08	
АФ ней	3,64	0,23	3,44	0,28	
АФ ней, %	91,98	0,89	91,30	2,08	
NK	0,32	0,04	0,41*↑	0,09	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,10	0,01	0,21*↑	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,02	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

Показатели адаптивного иммунитета у детей старше 7 лет после применения полиоксидония в составе комплексной терапии характеризовались нормализацией лимфоцитов, Т-клеток, Т-хелперов на фоне увеличения циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$, по сравнению со здоровыми детьми). а число цитотоксических лимфоцитов и функциональная активность $CD3^+TNF\alpha^+$ - и $CD3^+IL2^+$ -клеток была выше, чем в контрольной группе и отличалась от здоровых детей ($p < 0,05$). Повышению уровня иммуноглобулина М способствовало активность $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$), таблица 5.4.6.

Таблица 5.4.6 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения полиоксидония, период реконвалесценции

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, $n=30$		Полиоксидоний + Базисная терапия, $n=10$		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,13*↓	0,07	2,94	0,22	0,001
CD 20 ⁺	0,32	0,02	0,41	0,03	
Ig A, г/л	1,41	0,10	0,95	0,17	
Ig M, г/л	1,48*↑	0,10	1,44	0,17	
Ig G, г/л	10,68	0,52	10,39	1,00	
ЦИК, ед.	54,17*↑	4,82	60,63*	5,86	
CD 3 ⁺	1,41*↓	0,06	2,11	0,13	0,0002
CD 4 ⁺	0,74*↓	0,04	1,19	0,08	0,0001
CD 8 ⁺	0,59	0,03	0,80	0,06	0,001
CD3 ⁺ /HLADR, %	1,67	0,24	1,17	0,21	
CD3 ⁺ TNF α^+ /ст.	0,48	0,03	0,75*↑	0,14	
CD3 ⁺ TNF α^+ /сп.	0,04*↓	0,006	0,14	0,008	0,0002
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,33*↑	0,06	0,03
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03*↓	0,002	0,05	0,007	0,03
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,008	0,11*↑	0,008	
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,03	0,004	0,07*↑	0,007	
CD3 ⁺ IFN γ^+ /ст.	0,34	0,02	0,50	0,03	0,007
CD3 ⁺ IFN γ^+ /сп.	0,03*↓	0,004	0,07	0,01	0,03
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,92	0,31	2,59	0,31	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: $p < 0,05$;
p – статистически значимые различия между группами.

Таким образом, включение полиоксидония в терапию энтеровирусных менингитов у детей имело клинический эффект в виде укорочения сроков проявления основных клинических симптомов (лихорадки, цефалгии, менингеаль-

ного комплекса), санация ликвора произошла у 75% пациентов. Со стороны иммунологических показателей имелся положительный эффект: увеличивалась функциональная активность Т-хелперов 1-го типа, в частности $CD3^+IL2^+$ -клеток, так как IL 2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета, то он способствовал повышению исходно сниженных показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций, кроме того возрастала и активность Т-хелперов 2-типа, что приводило к усиленному антителообразованию и способствовало купированию воспалительного процесса. Препарат позитивно влияет на макрофагальное звено, активируя основные этапы фагоцитоза – поглощение и завершенность.

5.5. Оценка эффективности комплексной терапии с применением циклоферона при энтеровирусных менингитах у детей

В последнее десятилетие парентеральные геноинженерный и высокоочищенный лейкоцитарный интерфероны начали успешно применяться в терапии вирусных инфекций. Однако их использование сдерживают следующие факторы: – ограниченная клиническая эффективность; – потенциальные пирогенность и аллергенность; – опасность возникновения аутоиммунных процессов. Всех этих недостатков лишены индукторы интерферона, в частности циклоферон, способный вызывать образование α -, β - и γ -интерферонов в организме, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной и др.) [18, 67]. Циклоферон принадлежит к низкомолекулярным индукторам интерферона, к классу акридонов, производится ООО «НПФФ Полисан». Регистрационный номер 001049/02-2002. При введении циклоферона образуется эндогенный IFN, который не обладает антигенностью и пирогенностью; отсутствие побочных эффектов свойственных препаратам рекомбинантных IFN в результате их кумуляции. Преимущества применения циклоферона: быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма [67]. После введения Циклоферона высокий уровень синтеза IFN α в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 ч, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней IFN сохраняется 48 часов [67, 79].

Нами была оценена эффективность циклоферона у детей при энтеровирусных менингитах результаты представлены в таблице 5.5.1. Назначение циклоферона детям при ЭВМ способствовало сокращению длительности менингеального синдрома по сравнению с контрольной группой детей ($p < 0,05$).

Таблица 5.5.1 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне комплексной терапии с применением циклоферона, Ме [Q25-Q75], в днях

Клинические проявления	Базисная терапия, n=60	Циклоферон + Базисная терапия, n=60
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]	3,0 [3,0-4,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]
Менингеальные симптомы	4,0 [3,0-6,0]	3,0* [2,0-4,0]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

На 16-23 день болезни санация ликвора на фоне базисной терапии наблюдалась у 57% детей, «затяжное» течение менингита наблюдалось в 43%, из них у половины плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/\text{л}$ (таблица 5.5.2), во второй группе санация ликвора наступила у 62 % пациентов (по сравнению с контрольной группой, $p > 0,05$), медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$ ($p = 0,03$).

Таблица 5.5.2 – Характеристика состава цереброспинальной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период реконвалесценции, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Базисная терапия, n=60	Циклоферон + Базисная терапия, n=60
Цитоз, ($10^6/\text{л}$)	26 [18-50]	13* [8-21]
Нейтрофилы, ($10^6/\text{л}$)	4,0 [3-8]	6 [3-9]
Лимфоциты, ($10^6/\text{л}$)	16,0 [11-30]	10 [6-19]
Белок, (г/л)	0,2 [0,2-0,4]	0,23 [0,15-0,]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

Т.о., клинический эффект циклоферона при ЭВМ проявлялся в укорочении длительности проявления менингеальных симптомов, санация ликвора произошла у 62% пациентов ($p > 0,05$).

Выявлено, что у детей 4-7 лет при ЭВМ на фоне применения циклоферона повышается стимулированная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, что свидетельствует об увеличении резервной способности кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов, способствующей за-

вершенному фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей (таблица 5.5.3).

Таблица 5.5.3 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 4-7 лет на фоне применения циклоферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Циклоферон + Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,82	0,41	7,83	0,56	
Гранулоциты	3,05	0,34	3,83	0,51	
Моноциты	0,50*↑	0,05	0,50*↑	0,05	
НСТсп, %	9,82	2,14	6,83	0,92	
НСТст, %	15,82	2,82	27,17*↑	4,96	0,006
БА, %	35,85	2,80	31,33	2,85	
Аф мон	0,41	0,04	0,41	0,05	
АФ мон, %	81,80	2,93	81,13	2,98	
АФ ней	2,77	0,29	3,43	0,37	
АФ ней, %	89,81	2,65	92,03	1,91	
NK	0,43	0,08	0,40	0,04	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /ст.	0,10*↓	0,01	0,30*↑	0,007	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,05	0,003	0,04

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05; p – статистически значимые различия между группами.

Влияние циклоферона на клеточный иммунитет при ЭВМ у детей дошкольного возраста отражено в таблице 5.5.4 и выражается в нормализации общего числа лимфоцитов, увеличении CD20 в периферической крови (p<0,05, по сравнению с контрольной группой), повышении уровня CD4⁺- и снижение CD8⁺-лимфоцитов.

Одним из ключевых параметров, определяющих эффективность иммунного ответа, является базовый профиль цитокинов, который под влиянием циклоферона оказался выше чем в контрольной группе (p<0,05), кроме того препарат индуцировал синтез фактора некроза опухоли, интерлейкинов 2 и 4 в CD3⁺-лимфоцитах (p<0,05), при этом данные показатели превышали нормативные значения в 2-4 раза.

Таблица 5.5.4 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 4-7 лет на фоне применения циклоферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Циклоферон+ Базисная терапия, n=10		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,80*↓	0,15	3,59	0,24	0,001
CD 20 ⁺	0,42	0,05	0,66	0,034	0,004
Ig A, г/л	0,98	0,31	0,78	0,11	
Ig M, г/л	1,15	0,19	1,64	0,16	
Ig G, г/л	9,37	0,88	9,75	1,44	
ЦИК, ед.	50,91	7,17	45,92	6,55	
CD 3 ⁺	2,11	0,13	2,37	0,21	
CD 4 ⁺	1,02	0,10	1,21	0,09	
CD 8 ⁺	1,07	0,12	0,81	0,11	
CD3 ⁺ HLADR, %	3,39	1,19	1,30	0,00	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,67	0,10	1,39*↑	0,19	0,004
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,08	0,008	0,09*↑	0,02	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,05	0,55	0,09	0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,04	0,006	0,13*↑	0,05	0,01
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,06	0,007	0,15*↑	0,03	0,0007
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,05	0,008	0,14*↑	0,03	0,001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,52	0,11	0,76	0,28	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05*↑	0,006	0,05*↑	0,01	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

В старшей возрастной группе, пролеченной циклофероном, в период санации ликвора со стороны неспецифического звена наблюдались умеренный гранулоцитоз, увеличение поглотительной активности нейтрофилов, числа натуральных киллеров и низкие показатели базового НСТ-теста по сравнению со здоровыми детьми (p<0,05). Обращает на себя внимание, что в контрольной группе резервный потенциал кислородзависимого киллинга нейтрофилов оставался низким по сравнению с детьми, получившими циклоферон (p=0,02), таблица 5.5.5.

Таблица 5.5.5 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения циклоферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Циклоферон+ Базисная терапия, n=23		p
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,56	0,28	7,09	0,44	
Гранулоциты	4,01	0,28	4,30*↑	0,45	
Моноциты	0,44	0,04	0,44	0,04	
НСТсп, %	7,69*↓	0,92	7,46*↓	1,43	
НСТст, %	13,86*↓	1,48	24,08*↑	3,51	0,02
БА, %	37,23	1,82	27,91	3,41	
Аф мон	0,35	0,03	0,37	0,04	
АФ мон, %	82,64	1,88	84,46	3,34	
АФ ней	3,64	0,23	3,95*↑	0,39	
АФ ней, %	91,98	0,89	92,82	1,43	
NK	0,32	0,04	0,39*↑	0,05	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /ст.	0,10	0,01	0,25	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,03	0,006	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05.

Анализ показателей специфического иммунитета у школьников при ЭВМ после проведенного курса циклоферона выявил нормализацию показателей CD3⁺ и CD4⁺, цитокиновый профиль Т-клеток характеризовался увеличением стимулированного и спонтанного уровня CD3⁺TNFα⁺, базового уровня CD3⁺IL4⁺ и CD3⁺IFNγ⁺ (p<0,05, по сравнению с контрольной группой), таблица 5.5.6.

Включение циклоферона в терапию энтеровирусного менингита коротким курсом приводит к укорочению длительности проявления менингеальных симптомов (до трех дней), санация ликвора происходит у 62% пациентов (p>0,05).

Таблица 5.5.6 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения циклоферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Циклоферон+ Базисная терапия, n=23		P
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,13*↓	0,07	2,62	0,17610	0,006
CD 20 ⁺	0,32	0,02	0,41	0,05	
Ig A, г/л	1,41	0,11	1,34	0,19	
Ig M, г/л	1,48*↑	0,12	1,48*↑	0,14	
Ig G, г/л	10,68	0,52	11,15	1,17	
ЦИК, ед.	54,17*↑	4,82	63,00*↑	7,83	
CD 3 ⁺	1,41*↓	0,06	1,73	0,14	0,01
CD 4 ⁺	0,74*↓	0,04	0,92	0,09	0,03
CD 8 ⁺	0,59	0,03	0,64	0,06	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,48	0,03	1,33	0,04	0,0003
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,04*↓	0,006	0,14	0,01	0,003
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,34	0,03	
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03*↓	0,002	0,06	0,01	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /ст.	0,04	0,008	0,16	0,05	
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /сп.	0,03	0,004	0,11	0,007	0,04
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,37	0,02	0,47	0,03	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,03*↓	0,004	0,11	0,006	0,01

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

Препарат обладает выраженной стимулирующей активностью: повышается индуцированная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, что свидетельствует об увеличении резервной способности кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов, способствующей завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей; у детей дошкольного возраста увеличивается стимулированный синтез фактора некроза опухоли, интерлейкинов 2 и 4 в CD3⁺-лимфоцитах (p<0,05), при этом данные показатели превышали нормативные значения в 2-4 раза; у школьников цитокиновый профиль Т-клеток характеризуется ростом стимулированного и спонтанного уровня CD3⁺TNFα⁺, базового уровня CD3⁺IL4⁺ и CD3⁺IFNγ⁺ (p<0,05, по сравнению с контрольной группой).

5.6. Оценка эффективности комплексной терапии с применением виферона при энтеровирусных менингитах у детей

В 1957 году А. Issacs и J. Lindenmann, изучая в эксперименте взаимоотношение вирусов при последовательном инфицировании культуры ткани, обнаружили белок, подавляющий синтез вирусных нуклеиновых кислот в клетке в процессе интерференции – подавления первым вирусом (интерферирующим) второго (претендующего) – и назвали его интерфероном [224].

Детям (особенно раннего возраста) парентеральное введение интерферона ограничивается именно его антипролиферативными свойствами, поскольку главной биологической задачей ребенка раннего возраста является рост за счет пролиферации клеток. Одним из механизмов несовершенства системы IFN у детей раннего возраста является также нестабильность антиоксидантной защиты. В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях была доказана обоснованность ректального способа введения IFN γ с препаратами антиоксидантного действия [43]. Комплексный состав виферона обуславливает ряд новых эффектов: в сочетании с токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой противовирусная активность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b возрастает, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В- лимфоциты, отсутствуют побочные эффекты (повышение температуры, лихорадка, гриппоподобные явления), возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона, нормализуется функционирование эндогенной системы интерферона [44].

В нашем исследовании в комплексную терапию энтеровирусных менингитов был включен виферон по схеме: по свече 2 раза в день в течение 5 дней. На фоне применения виферона при энтеровирусном менингите у детей выявлено уменьшение продолжительности лихорадочного периода ($p=0,02$), таблица 5.6.1.

Таблица 5.6.1 – Продолжительность основных клинических проявлений энтеровирусного менингита на фоне комплексной терапии с применением виферона, Ме [Q25-Q75], в днях

Клинические проявления	Базисная терапия, n=60	Виферон + Базисная терапия, n=39
Головная боль	3,0 [2,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]
Рвота	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]
Менингеальные симптомы	4,0 [3,0-7,0]	3,5 [2,0-5,0]
Лихорадка	3,0 [2,0-6,0]	2,0* [2,0-4,0]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

На 16-23 день болезни санация ликвора на фоне базисной терапии наблюдалась у 57 % детей, длительная санация ЦСЖ наблюдалась в 43 %, из них у половины плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/\text{л}$ (таблица 5.6.2), во второй группе санация ликвора наступила у 87 % пациентов (по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$), медиана плеоцитоза составила $12 \times 10^6/\text{л}$ ($p = 0,02$ по сравнению с контрольной группой).

Таблица 5.6.2 – Характеристика состава cerebrospinalной жидкости при энтеровирусном менингите у детей в период реконвалесценции, Ме [Q25-Q75]

Показатель, $\times 10^6/\text{л}$	Базисная терапия, n=60	Виферон + Базисная терапия, n=37
Цитоз, ($10^6/\text{л}$)	26 [18-50]	12* [7-19]
Нейтрофилы, ($10^6/\text{л}$)	4,0 [3-8]	5 [4-8]
Лимфоциты, ($10^6/\text{л}$)	16,0 [11-30]	12 [10-17]
Белок, (г/л)	0,2 [0,2-0,4]	0,3 [0,20-0,30]

Примечание – * достоверность различий с группой детей, получивших базисную терапию, $p < 0,05$

Т.о., клинический эффект виферона при ЭВМ проявлялся в укорочении лихорадки, санация ликвора произошла у 87% пациентов ($p < 0,05$).

На фоне иммунотерапии у детей от трех до семи лет наблюдался умеренный лейкоцитоз ($p = 0,009$, по сравнению с контрольной группой), моноцитоз, увеличение поглотительной активности фагоцитов, что очевидно компенсировало низкий резерв биологичности нейтрофилов по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$), таблица 5.6.3.

Таблица 5.6.3 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения Виферона, период реконвалесценции

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Виферон + Базисная терапия, n=22		Р
	М	м	М	м	
Лейкоциты	6,82	0,41	8,97	0,50	0,009
Гранулоциты	3,05	0,34	4,23	0,40	
Моноциты	0,50*↑	0,05	0,52*↑	0,05	
НСТсп, %	9,82	2,14	9,95	1,62	
НСТст, %	15,82	2,82	11,95*↓	2,09	
БА, %	35,85	2,80	38,62	3,35	
Аф мон	0,41*↑	0,04	0,45*↑	0,04	
АФ мон, %	81,80	2,93	88,03*↑	1,66	0,01
АФ ней	2,77	0,29	4,00	0,36	
АФ ней, %	89,81	2,65	95,39*↑	0,52	0,001
NK	0,43	0,08	0,41	0,05	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ FNγ ⁺ /ст.	0,10*↓	0,01	0,15*↓	0,005	0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,01	0,003	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

При анализе показателей адаптивного иммунитета у детей от трех до семи лет, получивших виферон, был выявлен лимфоцитоз (таблица 5.6.4). Наиболее демонстративно различия регистрировались по уровню Т-клеток, несущих CD3⁺ рецептор, количество которых было увеличенным в 1,4 раза (p=0,0001), CD4⁺ – в 1,6 раза (p=0,0001) и CD8⁺ – в 1,1 раза (p=0,03) по сравнению с контрольной группой. Цитокинсинтезирующий резерв CD3⁺-клеток был увеличен за счет снижения спонтанной секреции фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 2 и 4, интерферона γ (p<0,05, по сравнению с контрольной группой и здоровыми детьми).

Таблица 5.6.4 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей 3-7 лет на фоне применения Виферона, период реконвалесценции

Показатель, х10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Виферон + Базисная терапия, n=22		p
	М	m	М	m	
Лимфоциты	2,80	0,15	4,15	0,24	0,0004
CD 20 ⁺	0,42	0,05	0,67	0,06	0,004
Ig A, г/л	0,98	0,31	0,79	0,07	
Ig M, г/л	1,15	0,19	1,28	0,11	
Ig G, г/л	9,37	0,88	8,88	0,52	
ЦИК, ед.	50,91	7,17	25,30	2,74	0,0001
CD 3 ⁺	2,11	0,13	3,03	0,18	0,0001
CD 4 ⁺	1,02	0,10	1,62	0,13	0,001
CD 8 ⁺	1,07	0,12	1,15	0,07	0,03
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	3,39	1,19	0,84	0,22	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,67	0,10	0,77*↑	0,07	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,08	0,008	0,01*↓	0,001	0,0004
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,05	0,48	0,06	0,002
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,04	0,006	0,02	0,001	0,01
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /ст.	0,06	0,007	0,02	0,002	0,001
CD3 ⁺ IL 4 ⁺ /сп.	0,05	0,008	0,01*↓	0,001	0,001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,52	0,11	0,35*↓	0,03	0,04
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,05	0,006	0,02*↓	0,008	0,001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	1,82	0,30	0,53	0,10	0,02

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

В группе лечения вифероном у детей старше семи лет в динамике со стороны неспецифического иммунитета наблюдалось увеличение поглотительной способности нейтрофилов по сравнению с контрольной группой (p=0,01), таблица 5.6.5.

В гуморальном звене иммунитета у детей старше семи лет, пролеченных вифероном, в период санации ликвора уровень Ig G был выше чем в контрольной группе (p=0,04), при этом количество циркулирующих иммунных комплексов и CD3⁺IL4⁺ было ниже в 1,8-2 раза (p=0,02), что отражает иммунорегулирующее действие препарата (таблица 5.6.6).

Таблица 5.6.5 – Показатели неспецифического иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения Виферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Виферон + Базисная терапия, n=17		Р
	М	m	М	m	
Лейкоциты	6,56	0,28	7,20	0,36	
Гранулоциты	4,01	0,28	3,75	0,31	
Моноциты	0,44	0,04	0,39	0,02	
НСТсп, %	7,69	0,92	9,56	1,71	
НСТст, %	13,86	1,48	13,75	2,31	
БА, %	37,23	1,82	37,66	3,00	
Аф мон	0,35	0,03	0,35	0,02	
АФ мон, %	82,64	1,88	90,06	1,75	
АФ ней	3,64	0,23	3,61	0,28	
АФ ней, %	91,98	0,89	95,99	0,89	0,01
NK	0,32	0,04	0,42	0,05	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /ст.	0,10	0,01	0,08*↓	0,005	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ IFN γ ⁺ /сп.	0,01	0,003	0,01	0,0008	

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

Показатели клеточного звена иммунитета у детей школьного возраста на фоне применения виферона в динамике характеризовались увеличением числа Т-клеток (p<0,05). Данные стимулированного уровня TNF α и IL2 секретируемых лимфоцитами были выше в период реконвалесценции, чем в контрольной группе, при этом отмечалось снижение уровня спонтанной секреции TNF α , IL2, IL4 и IFN γ (p<0,05), таблица 5.6.6. Нельзя исключить, что действие CD3⁺-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины, происходит за счет клеточных реакций, когда клетки, несущие информацию (цитокины) не секретируют цитокины в межклеточное пространство, а представляют клеткам-мишеням при непосредственном контакте (аутокринно, паракринно). Виферон стимулирует CD3⁺-клетки, продуцирующие IL2 и TNF α , что способствует нормализации числа Т-клеток и их способности к формированию межклеточной

кооперации, определяющей возможность формирования полноценного иммунного ответа.

Таблица 5.6.6 – Показатели адаптивного иммунитета при энтеровирусном менингите у детей старше 7 лет на фоне применения Виферона, период реконвалесценции

Показатель, x10 ⁹ /л	Базисная терапия, n=30		Виферон + Базисная терапия, n=17		p
	M	m	M	m	
Лимфоциты	2,13*↓	0,07	3,01	0,174	
CD 20 ⁺	0,32	0,02	0,45	0,05	
Ig A, г/л	1,41	0,1	1,51	0,16	
Ig M, г/л	1,48*↑	0,1	1,39	0,16	
Ig G, г/л	10,68	0,52	12,61	1,31	0,04
ЦИК, ед.	54,17*↑	4,82	30,13	4,42	0,02
CD 3 ⁺	1,41*↓	0,06	2,12	0,14	0,0004
CD 4 ⁺	0,74*↓	0,04	1,03	0,11	0,01
CD 8 ⁺	0,59	0,03	0,84	0,08	0,001
CD3 ⁺ HLADR, %	1,67	0,24	1,04	0,148	
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /ст.	0,48	0,03	0,72	0,114	0,001
CD3 ⁺ TNFα ⁺ /сп.	0,05*↓	0,006	0,01	0,002	0,001
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /ст.	0,24	0,02	0,40	0,055	0,01
CD3 ⁺ IL2 ⁺ /сп.	0,03*↓	0,002	0,005	0,001	0,0001
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /ст.	0,04	0,008	0,02	0,002	0,0002
CD3 ⁺ IL4 ⁺ /сп.	0,03	0,004	0,00	0,001	0,0001
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /ст.	0,37	0,02	0,39	0,053	
CD3 ⁺ IFNγ ⁺ /сп.	0,03*↓	0,004	0,004	0,001	0,0004
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,92	0,31	0,68	0,09	0,01

Примечание – *статистически значимые различия с группой здоровых детей: p<0,05;
p – статистически значимые различия между группами.

На фоне применения виферона санация спинно-мозговой жидкости наблюдалась у 87% , во контрольной группе – у 57% больных (p<0,05), лихорадочный период составил 2-4 дня. В период реконвалесценции число Т-лимфоцитов достигло нормативных значений по сравнению с детьми не получившими иммуномодуляцию. Виферон стимулирует CD3⁺-клетки, продуцирующие IL2 и TNFα, что способствует нормализации числа Т-клеток и регуляции гуморального звена иммунитета. При использовании виферона у детей старше 3-х лет не выявлено побочных эффектов.

Таким образом, применение виферона в комплексной терапии энтеровирусных менингитов у детей позволяет значительно улучшить эффективность лечения и оказывает иммуномодулирующий эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель исследования – разработать иммунопатогенетическую концепцию энтеровирусных менингитов у детей, определить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодуляторов в острый период болезни.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами проведено клиническое (n=618) и иммунологическое обследование (n=360) детей в возрасте от трех до четырнадцати лет с менингеальной формой ЭВИ. Среди заболевших преобладали мальчики – 63,5% (393), девочки составили 36,5% (225). Максимальное число заболеваний было зарегистрировано в летне-осенний период (июнь – 6% от общего числа заболевших, июль – 30%, август – 33%, сентябрь – 24%, октябрь – 7%). При этом нами, как и другими авторами [7, 11, 13, 20, 28, 29, 55, 64, 74, 330], было установлено, что в остром периоде энтеровирусной инфекции наблюдаются инфекционные симптомы (лихорадка, вялость, снижение аппетита), умеренное развитие полиаденита, поражение различных органов и систем. Клиническая картина энтеровирусного менингита характеризовалась общемозговыми симптомами у 99% детей, менингеальными симптомами – у 98%, общеинфекционными – у 98%, сыпью и герпангиной – у 6,8%, катаральным синдромом – у 59% детей.

Лабораторная обследование пациентов осуществлялась на базе Клинико-диагностического центра (главный врач – д.м.н., профессор Бейкин Я. Б.). Для этиологической верификации ЭВИ применяли вирусологическое исследование фекальных проб и носоглоточных смывов, парные сыворотки, исследование ликвора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Последний метод является скрининг-тестом, позволяющим в течение нескольких часов выявить возбудителя инфекционного процесса, но не уточняет его серотип. Классические культуральные вирусологические и серологические методы [93, 147, 171, 195, 255], позволили установить этиологическую структуру энтеровирусных менингитов: Коксаки В2 3,5% (22 пациента), Коксаки В3 2,6% (16 пациентов), Коксаки В4 – 2,4% (15 пациентов), Коксаки В5 – 6,1% (38 пациентов), ЕСНО30 7,3% (45 пациентов), ЕСНО11 2,9% (17 пациентов). Серологическое исследование

помогает оценить формирование специфического иммунитета, когда титр антител к музейному штамму резко отличается от титров антител к аутоштамму у больных и увеличивается в динамике: при Коксаки В-инфекции с $3,69 \pm 0,43 \log_2$ до $6,05 \pm 0,31 \log_2$, при ЕСНО-инфекции – с $2,16 \pm 0,28 \log_2$ до $5,23 \pm 0,17 \log_2$. Метод прямого секвенирования участка гена VP4-VP2 дает ценную информацию об индивидуальной характеристике штамма, его генотипе, на его основании мы идентифицировали энтеровирус Коксаки А9, который не выделялся при традиционном вирусологическом методе. Эти методы позволили нам выделить три этиологические группы – энтеровирусный менингит, вызванный Коксаки В вирусами (первая группа, n=109), ЕСНО вирусами (вторая группа, n=78), Коксаки А9 вирусами (третья группа, n=8).

В результате проведенного исследования установлены следующие клинические особенности энтеровирусных менингитов, вызванных разными серотипами EV. Менингеальная форма Коксаки В-инфекции у детей развивалась остро, с появления фебрильной лихорадки, общемозговой симптоматики и менингеального синдрома, при этом преобладали признаки инфекционного токсикоза (длительная лихорадочная реакция, слабость, отсутствие аппетита), катаральный синдром регистрировался у 62,3% пациентов, у 70,6% отмечался полный менингеальный симптомокомплекс, у 72% больных преобладал трехзначный плеоцитоз, доминировали нейтрофилы. На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 61,4% детей.

У детей при менингеальной форме ЕСНО-инфекции в клинике превалировал гипертензионный синдром на фоне общеинфекционных проявлений, течение болезни было благоприятным. Клеточный состав ликвора характеризовался плеоцитозом смешанного характера с преобладанием нейтрофилов у 58% детей. В 47,4% наблюдался двухзначный плеоцитоз. Полная нормализация показателей ЦСЖ на 16-23 день болезни произошла у 65,4% больных. Установлено влияние стартовых показателей плеоцитоза на показатели СМЖ в периоде реконвалесценции при ЕСНО-менингитах у детей: низкий уровень стартового

плеоцитоза до $50 \times 10^6/\text{л}$ или двухзначный плеоцитоз лимфоцитарного характера служат предикторами затяжной санации ликвора ($r=0,4$, $p=0,004$).

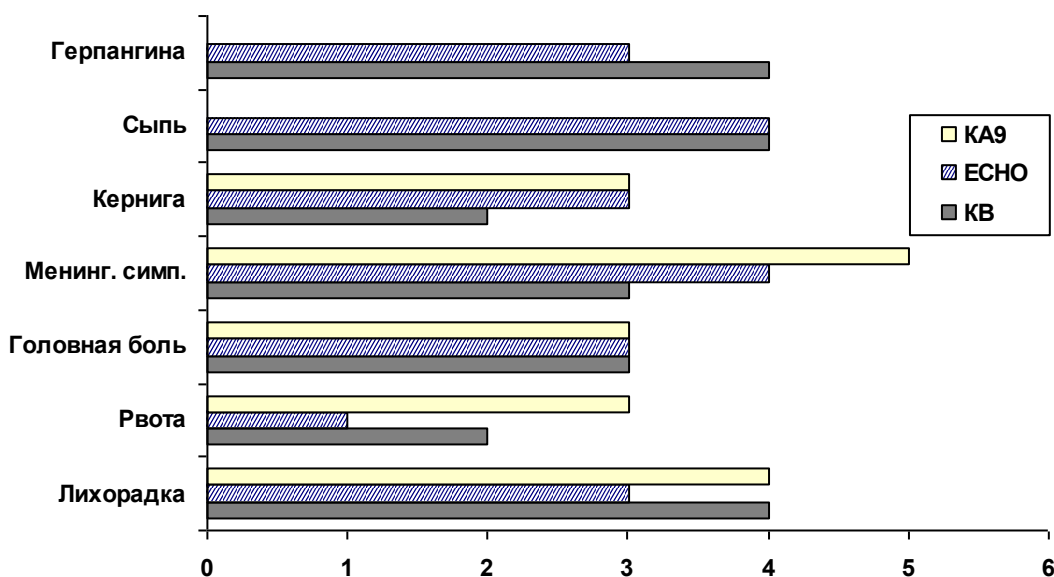


Рисунок 1 – Длительность основных клинических симптомов при энтеровирусных менингитах у детей, вызванных разными группами энтеровирусов

При менингеальной форме Коксаки А9-инфекции отмечены острое начало с резким подъемом температуры до фебрильных цифр, головная боль и рвота, менингеальные симптомы сохранялись в течение четырех-шести дней. Медиана плеоцитоза составила $123 \times 10^6/\text{л}$, доминировали нейтрофилы. На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 4 детей, более длительное течение менингита наблюдалось у 4 пациентов.

Анализ длительности симптомов позволил установить, что при Коксаки В-менингите, в отличие от других этиогрупп, наблюдался наименее короткий период сохранения менингеальных и катаральных симптомов до 2-3 дней ($p<0,05$); при ЕСНО-менингите лихорадочный период укорачивался до 2 дней, рвота сохранялась в течение одного дня, менингеальные симптомы сохранялись дольше, чем при Коксаки В-инфекции (4 дня при ЕСНО-инфекции против 3 дней при Коксаки В-инфекции, $p<0,05$); при Коксаки А9-менингите отмечались наиболее продолжительные менингеальные симптомы (до 5 дней) по сравнению с ЕСНО- и Коксаки В-менингитами ($p<0,05$).

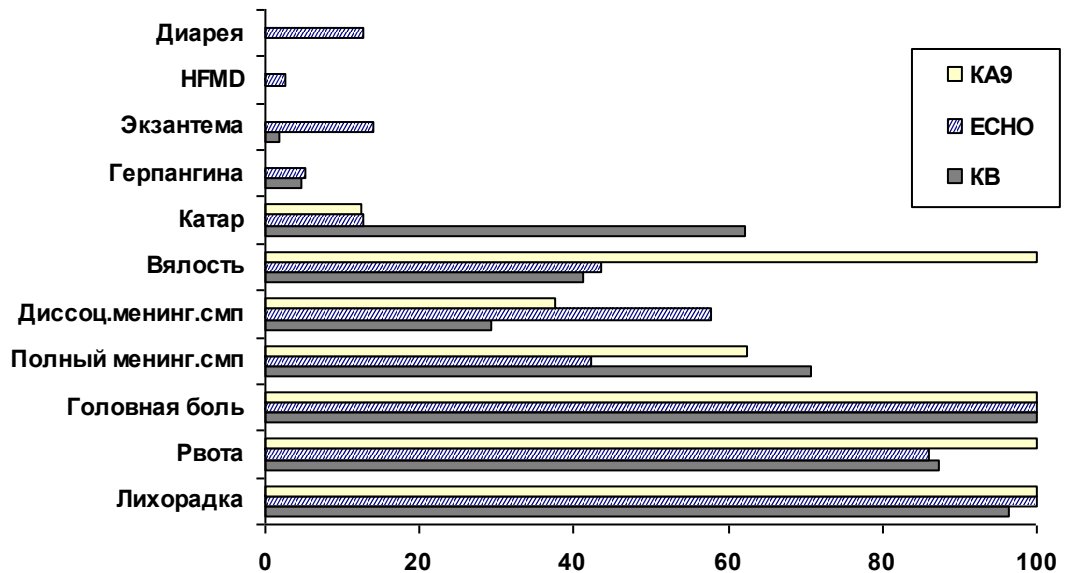


Рисунок 2 – Длительность основных клинических симптомов при энтеровирусных менингитах у детей, вызванных разными группами энтеровирусов

Сравнительная оценка частоты клинических симптомов показала, что имелись отличия в зависимости от этиологического агента. Группы различались по частоте выявления катарального синдрома (Коксаки В-менингит – 62,3%, ЕСНО-менингит – 12,8%, Коксаки А9-менингит – 12,5%, $p < 0,05$), экзантемы (Коксаки В-менингит – 1,8%, ЕСНО-менингит – 16,7%, $p < 0,05$), наличия полного менингеального симптомокомплекса (Коксаки В-менингит – 70,6%, ЕСНО-менингит – 42,3%, Коксаки А9-менингит – 62,5%, $p < 0,05$), уровню плеоцитоза (Коксаки В-менингит – $181 [69-426] \times 10^6/\text{л}$, ЕСНО-менингит – $104 [50-233] \times 10^6/\text{л}$, Коксаки А9-менингит – $123 [29-191] \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$), диарея была характерна только для ЕСНО-менингита.

Таким образом, клиническая картина менингеальной формы ЭВИ зависела от семейства энтеровирусов.

Согласно задачам исследования было проведено сопоставление клинко-лабораторных данных при менингеальной форме ЭВИ в двух возрастных группах: с трех до семи лет (I группа) и старше семи лет (II группа). Выявлены клинические особенности: у дошкольников лихорадочный период был на 0,5 дня короче, чем у школьников, $p < 0,05$. Средняя продолжительность цефалгии была

меньше в группе детей от трех до семи лет (2 дня против 3 дней в старшей возрастной группе, $p=0,0001$).

Менингеальные симптомы определялись с первого дня госпитализации и сохранялись до четырех дней у дошкольников, у детей старше 7 лет – до 6 дней ($p<0,05$). У детей школьного возраста полный менингеальный симптомокомплекс отмечался у 60% против 50% детей дошкольного возраста ($\chi^2=5,2$, $p=0,02$). Катаральный синдром чаще наблюдался у детей младшего возраста (64,8% против 55,2%, $\chi^2=5,4$, $p=0,002$). К нечастым проявлениям заболевания мы отнесли экзантему, наблюдаемую у 24 детей (3,9%), герпангину (у 18 больных, 2,9%), которая проявлялась умеренными болями в горле, лихорадкой до 39–40°C. Энантема дольше сохранялась у детей 3-7 лет (3,5 дня против 2,5 дней у школьников, $p<0,05$).

Таким образом, нами установлено, что в остром периоде менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей ведущими симптомами были головная боль, рвота и менингеальные симптомы, второстепенными – лихорадка, вялость, катаральные явления. Клиническая картина зависела от возраста: для дошкольников были свойственны катаральный синдром, непродолжительные лихорадка и цефалгия, быстрый регресс менингеальных симптомов; у детей старше семи лет – более продолжительное сохранение ведущих симптомов.

При исследовании спинномозговой жидкости у больных с ЭВМ отмечен двух-трехзначный плеоцитоз и умеренное повышение белка. Медиана плеоцитоза ликвора составила $123 \times 10^6/\text{л}$, минимальное значение – $11 \times 10^6/\text{л}$, максимальное – $1706 \times 10^6/\text{л}$. Преимущественно нейтрофильный плеоцитоз наблюдался у 64,7% (400), лимфоцитарный – у 35,3% (218) пациентов. Двухзначный плеоцитоз ($99 \times 10^6/\text{л}$ и менее) регистрировался у 43,1% (266) больных, из них у дошкольников – в 45,2%, у школьников – у 42%, трехзначные показатели плеоцитоза выявлены в 45,6% (282) случаев (дошкольники – 43,3%, школьники – 46,9%) и у 11,3% (70) детей определялся четырехзначный плеоцитоз (дошкольники – 11,6%, школьники – 11,2%). Стартовые изменения в ЦСЖ не зависели от возраста.

На 16-23 день болезни санация ликвора наблюдалась у 81% детей младшего возраста и у 60% детей школьного возраста, задержка санации ликвора наблюдалась в 1,4 раза чаще у школьников, чем у дошкольников ($\chi^2=34,6$, $p=0,00001$). Санация ЦСЖ характеризует восстановление гематоликворного барьера, которое отстает от купирования клинических симптомов.

Первичное размножение вируса происходит в лимфатической системе кишечника и носоглотки, затем имеет место вирусемия и вторичная инфекция органов-мишеней [310]. Высвобождение вируса сопровождается лизисом мембран, вызывая цитолиз пораженных клеток. Если первое повреждение тканей может быть следствием цитопатического действия вируса на клетку, то многие вторичные изменения обусловлены иммунными поражениями [140, 185]. Внедрение вируса сопровождается иммунной перестройкой, что проявляется, по нашим данным, уже в первые дни болезни.

При исследовании иммунограммы у детей I группы (от трех до семи лет) при менингеальной форме ЭВИ нами установлено, что в остром периоде наблюдалось повышение числа нейтрофилов и моноцитов, фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов (рисунок 1). Нейтрофилы – клетки несущие на мембране паттерн-распознающие рецепторы (TLR), взаимодействие которых с РAMP-молекулами вирусов приводит к высвобождению цитокинов, с последующей стимуляцией ИКК и активацией их эффекторных функций [16, 27]. На раннем этапе инфицирования ведущую роль при заболевании как вирусной, так и бактериальной этиологии играют фагоцитирующие клетки – макрофаги, нейтрофилы. Они выполняют две основные функции врожденного иммунитета – контроль размножения возбудителя и продукцию биологически активных веществ [16, 22, 305].

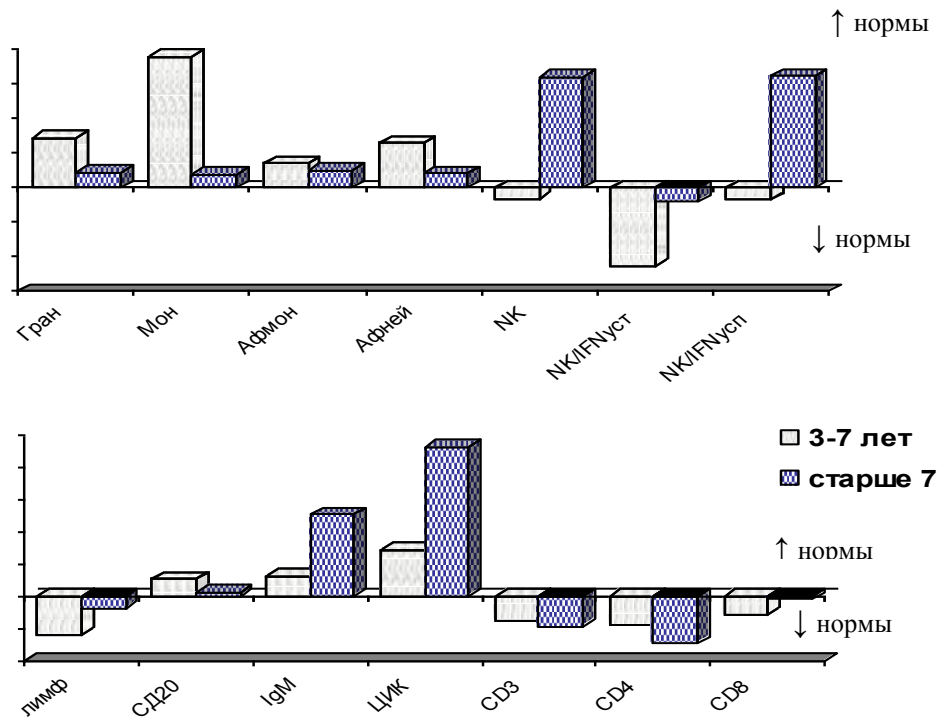


Рисунок 3 – Показатели иммунитета при менингеальной форме ЭВИ у детей в двух возрастных группах, острый период

При определении $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих внутриклеточные цитокины, выделены две субпопуляции: стимулированные и спонтанные. Численность спонтанных цитокинсодержащих $CD3^+$ -клеток у здоровых и больных детей была очень малая. На наш взгляд, их функция первыми передавать информацию о межклеточных связях и о антигенной нагрузке. Стимулированная субпопуляция $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, отражает возможный резерв активных клеток при межклеточном контакте.

В острый период энтеровирусного менингита у детей от трех до семи лет число $CD3^+$ -, $CD4^+$ - и стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих IL2 и IFN γ , уменьшалось, что возможно, обусловлено их перераспределением в очаг воспаления или рецепторным блоком вирусными антигенами. Число клеток $CD20^+$ -, $CD8^+$ - и стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих IL4 и TNF α , не отличалось от нормальных значений (рисунки 3, 4).

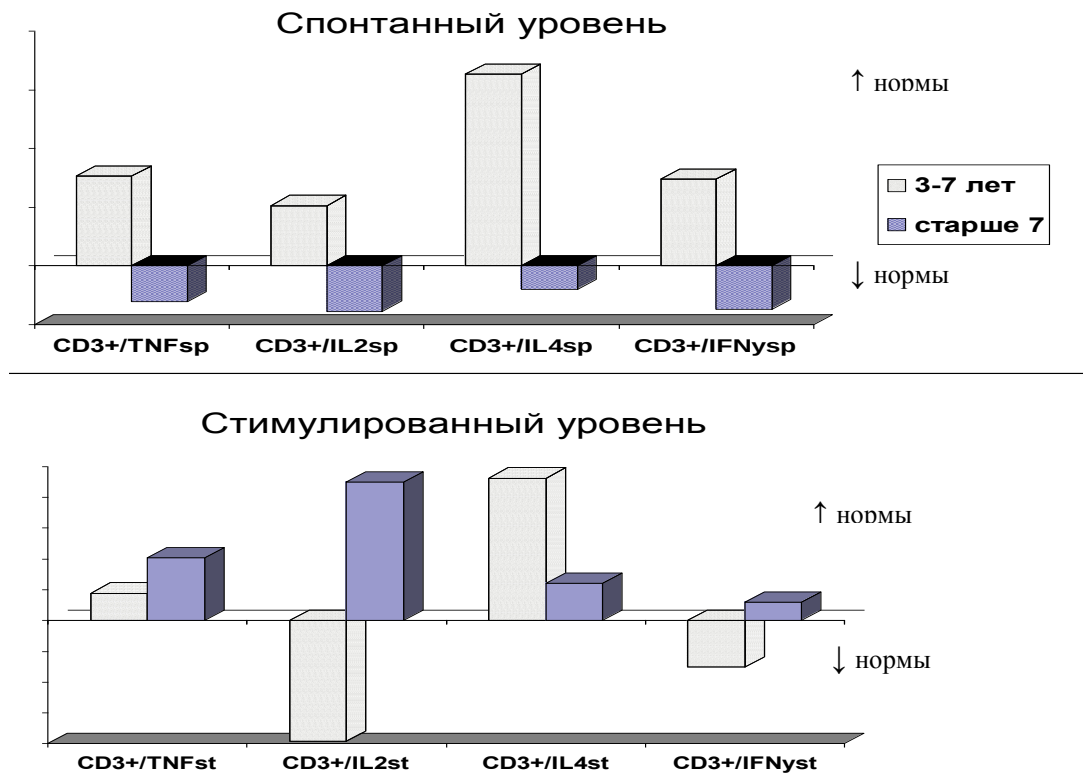


Рисунок 4 – CD3⁺-цитокинсодержащие клетки при менингеальной форме ЭВИ у детей в двух возрастных группах, острый период

В нашем исследовании показано, что у дошкольников в крови возрастало число спонтанных CD3⁺-лимфоцитов, содержащих цитокины, в том числе и IFN γ . IFN γ обладает противовирусным действием и активирует при межклеточном контакте натуральные киллеры и цитотоксические клетки [209, 251, 280]. Развитие воспалительной реакции у наблюдаемых больных являлось фактором, включающим адаптационные реакции иммунитета. Взаимодействие ИКК способствовало развитию адаптивно-компенсаторных реакций между CD4⁺, В-лимфоцитами и иммуноглобулинами, что позволяло поддерживать гуморальный иммунитет. Взаимосвязь между NK и цитотоксическими лимфоцитами, CD3⁺IFN γ ⁺-, CD3⁺IL2⁺- и CD3⁺TNF α ⁺-лимфоцитами сохраняла клеточный иммунитет.

У детей старше семи лет иммунная перестройка была противоположной: численность фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов, лимфоцитов, CD8⁺, CD3⁺IL4⁺ была нормальной (рисунки 3, 4). Уровень ЦИК, NK, IgM и

стимулированных $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IL2^+$, $CD3^+IFN\gamma^+$ был повышен; снижена численность спонтанных $CD3^+TNF\alpha^-$, $CD3^+IL2^-$, $CD3^+IFN\gamma^-$ -лимфоцитов.

Начальный период менингеальной формы ЭВИ у детей старше семи лет характеризовался кооперацией функционально активных нейтрофилов и моноцитов. Межклеточное взаимодействие $CD20^+$ -, $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов ($r=0,6$, $p=0,01$) с развитием первичного иммунного ответа (Ig M и ЦИК, $r=0,5$, $p=0,01$) наблюдалось в ранние сроки, что уменьшало вирусемию и способствовало купированию второстепенных инфекционных симптомов, но не предупреждало поражение ЦНС и развитие менингита. Диссоциация между численностью спонтанных и стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, поддерживала более медленную санацию ликвора в этой возрастной группе. Адаптивно-компенсаторная реакция между $CD3^+IFN\gamma^+$ и $CD8^+$ обеспечивала клеточный иммунитет и антивирусное действие.

Раскрыты возрастные иммунологические особенности менингеальной формы энтеровирусной инфекции: для дошкольников характерны гранулоцитоз, моноцитоз, повышение числа фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов, спонтанных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины, функциональная недостаточность натуральных киллеров, сопровождающаяся дефицитом продукции $IFN\gamma$; для школьников – увеличение уровня ЦИК, IgM, NK и стимулированных $CD3^+TNF\alpha^-$, $CD3^+IL2^-$, $CD3^+IFN\gamma^-$ -лимфоцитов, снижение численности спонтанных $CD3^+TNF\alpha^-$, $CD3^+IL2^-$, $CD3^+IFN\gamma^-$ -лимфоцитов.

В ответ на воздействие энтеровирусов у детей происходила иммунная перестройка в виде содружественных реакций врожденного и адаптивного иммунитета. В дальнейшем, когда антигенная нагрузка падала и сохранялась лимфопения, адекватную координацию иммунного ответа обеспечивали регуляторные Т-клетки ($CD3^+IFN\gamma^+$ и $CD3^+IL2^+$). В остром периоде менингеальной формы энтеровирусной инфекции иммунологическая перестройка отражала, прежде всего, первичную защитную реакцию, увеличение числа функционально активных нейтрофилов и моноцитов, что компенсировало лимфопению.

Различные серотипы энтеровирусов могут вызывать сходные клинические проявления, возможна манифестация от легких катаральных синдромов до тяжелых энцефалитов с летальным исходом [309, 310]. Большинство энтеровирусов поражает ЦНС, их патогенность, влияние на иммунный ответ макроорганизма с развитием системной воспалительной реакции требуют уточнения [140, 185, 322].

В результате проведенного исследования нами установлены следующие иммунологические особенности энтеровирусных менингитов, вызванных разными серотипами EV. При менингеальной форме Коксаки В-инфекции у детей дошкольного возраста иммунная перестройка соответствовала общим закономерностям иммунной перестройки при ЭВМ в данной возрастной группе. Инфицирование вирусами Коксаки В и взаимодействие их с Т-клетками приводило к повышению числа спонтанных функциональных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины.

У детей старше 7 лет при Коксаки В-менингитах наблюдался ранний первичный иммунный ответ: высокие IgM и ЦИК, высокие NK и нормальный уровень $CD8^+$ -лимфоцитов, функциональная активность $CD3^+$ -лимфоцитов не менялась.

Регуляторная функция цитокинов обуславливала формирование реакций адаптивного и врожденного иммунного ответа, имела отражение в клинической картине заболевания. Прослеживалась зависимость клинических симптомов от уровня $CD3^+$ -клеток, содержащих провоспалительные цитокины: выявлена взаимосвязь между длительностью общемозговых симптомов и численностью $CD3^+TNF\alpha^+$ ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

Нами установлены общие иммунологические закономерности для менингеальной формы Коксаки В-инфекции: $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфопения, высокая численность нейтрофильных фагоцитов, ЦИК на фоне нормальных уровней стимулированных $CD3^+IFN\gamma^+$, цитотоксических лимфоцитов.

Иммунная перестройка при ЕСНО-инфекции отличалась от Коксаки В-инфекции: в остром периоде менингеальной формы ЕСНО-инфекции у детей

дошкольного возраста число лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов было повышено, число фагоцитарно активных нейтрофилов повышалось, численность фагоцитарно активных моноцитов, NK и содержание Ig M соответствовало норме. Отмечена лимфопения за счет $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов, спонтанных $CD3^{+}TNF\alpha^{+}$, $CD3^{+}IFN\gamma^{+}$, $CD3^{+}IL2^{+}$, $CD3^{+}IL4^{+}$ и стимулированных $CD3^{+}IFN\gamma^{+}$, $CD3^{+}IL2^{+}$, $CD3^{+}IL4^{+}$.

У детей школьного возраста при ЕСНО-инфекции так же, как при Коксаки В-инфекции, на антигенное воздействие макроорганизм отвечал развитием первичного иммунного ответа – повышались IgM и ЦИК, возрастало число NK на фоне $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -лимфопении и нормальных значений $CD8^{+}$ -клеток. Отмечена диссоциация между спонтанными и стимулированными $CD3^{+}$ -лимфоцитами, содержащими цитокины.

Выявлена общая закономерность иммунной перестройки при ЕСНО-менингите: повышение фагоцитарно активных моноцитов и стимулированных $CD3^{+}IFN\gamma^{+}$ -, $CD3^{+}IL2^{+}$ -, $CD3^{+}TNF\alpha^{+}$ -клеток, содружество натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов уменьшало вирусемию, способствовало развитию клеточного и гуморального ответа (численность стимулированных $CD3^{+}IL4^{+}$ -клеток коррелировала с титром антител к ЕСНО-вирусам, $r=0,5$, $p<0,05$).

Развитие Коксаки А9-менингита у детей характеризовалось изменениями со стороны врожденного иммунитета: нейтрофилезом и увеличением бактерицидной активности на фоне уменьшения поглотительной активности моноцитов. В периоде реконвалесценции нормализовалось число нейтрофилов, показатели кислородзависимого киллинга были ниже уровня здоровых детей. Изменения адаптивного иммунитета проявлялись увеличением уровня Ig M на фоне Т-лимфопении. Цитокиновый профиль $CD3^{+}$ -клеток при Коксаки А9-менингите характеризовался снижением содержания спонтанных Т-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$.

Однонаправленное снижение численности спонтанных $CD3^{+}$ -цитокинсодержащих клеток, имеет двоякое объяснение: затраты при развитии

воспаления и формирование иммунного ответа. Полученные данные свидетельствуют об антигениндуцированной модуляции иммунного ответа и, возможно, объясняют различия в клинической картине.

Впервые проведенное сравнение клинической картины и показателей иммунитета при CVB 2-,3-,4-,5- и ЕСНО 11-, 30-менингитах позволило выявить воздействие разных штаммов энтеровирусов на иммунную перестройку: при Коксаки В2-менингите высокие показатели натуральных киллеров соответствовали непродолжительной лихорадке (Me 2 [1-3]) и двухзначному плеоцитозу (Me 70 [34-227] $\times 10^6/\text{л}$), $r = -0,5$, $p = 0,04$; при Коксаки В3-менингите снижение числа натуральных киллеров и моноцитов влияло на противовирусную защиту, что приводило к более высокому плеоцитозу (Me 336 [120-442] $\times 10^6/\text{л}$), $r = 0,45$, $p = 0,04$; при Коксаки В4-менингите высокие субпопуляции $\text{CD3}^+\text{IL2}^-$, $\text{CD3}^+\text{IL4}^+$ -лимфоцитов содействовали двухзначному плеоцитозу, $r = -0,5$, $p = 0,04$; при Коксаки В5-инфекции отмечались высокие уровни NK и $\text{CD3}^+\text{IFN}\gamma^+$ и более продолжительный лихорадочный период (Me 4 [3-5]), $r = 0,5$, $p = 0,04$.

Сопоставление показателей врожденного иммунитета при разных серовариантах ЕСНО-инфекции позволило выявить следующие особенности: при ЕСНО 30-менингите наблюдался гранулоцитоз, высокие показатели спонтанного НСТ-теста и укороченная фебрильная лихорадка (Me 1,0 [1,0-2,0]). Группу ЕСНО 11-менингитов отличало повышенное число натуральных киллеров и их подтипа, содержащего внутриклеточный $\text{IFN}\gamma$. При менингеальной форме ЕСНО 11-инфекции наблюдался рост поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов, что обуславливало двухзначный плеоцитоз (Me 78,0 [46,0-199,0] $\times 10^6/\text{л}$). Основные различия при менингитах, вызванных серотипами ЕСНО 11- и ЕСНО 30-вирусами, выявлены со стороны врожденного иммунитета.

Установлено, что независимо от серотипа энтеровируса в клеточном составе СМЖ доминировали нейтрофилы (рисунок 5).

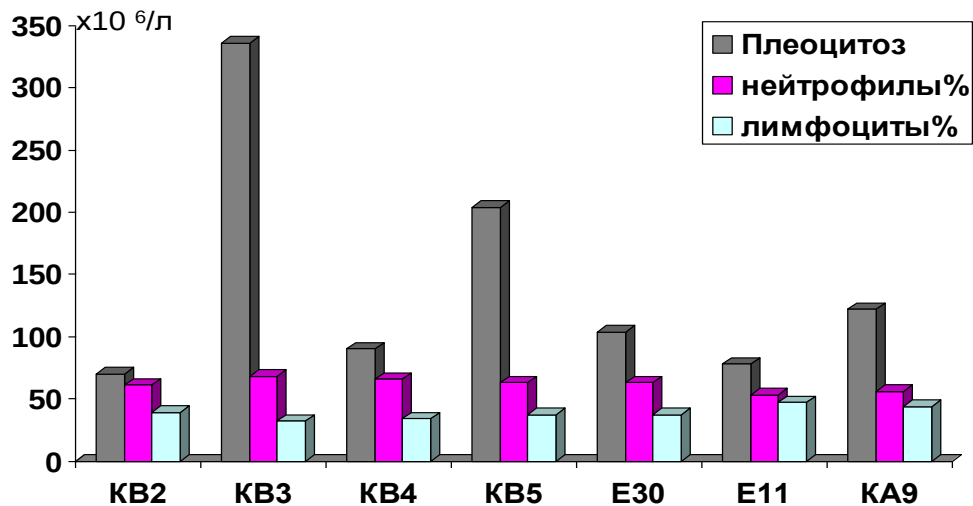


Рисунок 5 – Серотип возбудителя и показатели СМЖ

Различия в клинической картине и данных цитологического исследования ЦСЖ при менингеальной форме энтеровирусной инфекции обусловлены многообразием серовариантов EV, их воздействием на иммунную систему. Таким образом, было установлено, что семейство энтеровирусов гетерогенно и иммунная перестройка запрограммирована на каждый тип энтеровирусов, что и определяет клинические особенности болезни.

Закономерность иммунной перестройки при вирусных менингитах. С целью выявления особенностей и закономерностей иммунной перестройки и адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета проведено сопоставление менингеальной формы Коксаки В-, ЕСНО-инфекции с менингеальной формой клещевого энцефалита у детей.

Впервые установлено, что общей закономерностью менингеальной формы Коксаки В-, ЕСНО-инфекции и клещевого энцефалита является повышение числа фагоцитарно активных моноцитов и нейтрофилов, уменьшение численности стимулированных $CD3^+CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$, раннее развитие первичного иммунного ответа и снижение численности $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов; развитие адаптивно-компенсаторных реакций – содружество функционально активных фагоцитов, $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$, $CD3^+TNF\alpha^+$ и $CD3^+IL2^+$, ассоциация фаго-

цитарно активных моноцитов с $CD3^+TNF\alpha^+$ -, $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоцитами, таблица 1.

Таблица 1 – Достоверные корреляционные связи между врожденным и адаптивным иммунитетом и этиология заболевания, r (Spearman), $p < 0,02$

Корреляционные связи между показателями	ЕCHO, n=70	Коксаки В, n=101	КЭ, n=20
АФ ней./ АФ мон.	0,7	0,7	0,7
АФ мон. / NK	0,6	0,5	–
АФ мон. / $CD3^+TNF\alpha^+$	0,4	0,7	0,8
АФ мон. / $CD3^+IL2^+$	0,6	–	–
АФ мон. / $CD3^+IFN\gamma^+$	0,5	0,7	0,6
$CD20^+$ / $CD4^+$	0,8	0,6	–
$CD8^+$ / $CD20^+$	0,7	–	–
$CD8^+$ / $CD4^+$	0,8	0,6	0,7
$CD8^+$ / АФ мон.	0,8	–	–
$CD8^+$ / $CD3^+IFN\gamma^+$	–	0,7	0,7
$CD3^+TNF\alpha^+$ / $CD8^+$	0,6	0,7	0,8
$CD3^+TNF\alpha^+$ / NK	0,6	–	–
$CD3^+TNF\alpha^+$ / $CD4^+$	–	–	0,8
$CD3^+TNF\alpha^+$ / $CD3^+IL2^+$	0,6	0,6	0,8
$CD3^+TNF\alpha^+$ / $CD3^+IFN\gamma^+$	0,8	0,7	0,8
$CD3^+IL2^+$ / $CD3^+IFN\gamma^+$	0,5	–	0,7
$CD3^+IFN\gamma^+$ / NK	0,6	–	0,6
$CD3^+IFN\gamma^+$ / $CD3^+IFN\gamma^+$	0,7	–	–
Ig M / ЦИК	0,4	0,6	0,5
$CD3^+IL2^+$ / NK	0,7	–	–
$CD3^+IL2^+$ / $CD8^+$	–	–	0,8
$CD3^+IL2^+$ / $CD4^+$	–	–	0,9
НСТ / $CD3^+IFN\gamma^+$	–	–	0,7
НСТ / $CD3^+IL2^+$	–	–	0,7
НСТ / $CD3^+TNF\alpha^+$	–	–	0,7

Установлены частные изменения адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитетов. При менингеальной форме клещевого энцефалита отмечена более выраженная реакция со стороны фагоцитарного звена при явлениях недостаточности Т-клеточного звена и уменьшения численности субпопуляций иммунорегуляторных лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины. Не исключается, что данная перестройка указывает на антигенспецифичность иммунных реакций, действие арбовируса приводит к

изменению цитокин-опосредованной клеточной кооперации, появлению дополнительных взаимосвязей между врожденным и адаптивным иммунитетом, что обуславливает более тяжелую клиническую картину.

Развитие менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей независимо от семейства энтеровирусов характеризовалось изменениями в неспецифическом звене иммунитета: лейкоцитозом, за счет увеличения числа гранулоцитов и моноцитов, клеток, образующих первую линию защиты против инфекции, ростом поглотительной активности моноцитов на фоне низких показателей кислородзависимого киллинга и числа функционально активных натуральных киллеров ($CD3^-CD16^+CD56^+IFN\gamma^+$ сп.). В гуморальном звене иммунитета регистрировались повышенное содержание Ig M, высокие показатели ЦИК. На фоне активности врожденного звена иммунитета отмечалось уменьшение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций с увеличением индуцированных $CD3^+TNF\alpha^+$ -клеток. Этиологические черты обнаруженных закономерностей иммунной перестройки при ЭВИ отличались лишь уровнем повышения (фагоцитарное звено) или снижения (клеточное звено) данных показателей.

Установлены основные закономерности взаимоотношений между врожденным и адаптивным иммунитетами при энтеровирусных менингитах: кооперация функционально активных нейтрофилов и моноцитов, иммунокомпетентных клеток (положительные связи между $CD20^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитами) и субпопуляций Т-клеток, содержащих провоспалительные цитокины на фоне ассоциации фагоцитарно активных моноцитов с $CD8^+$ -лимфоцитами с развитием первичного иммунного ответа (Ig M и ЦИК).

Отличительной особенностью адаптивно-компенсаторных реакций при Коксаки В-этиологии являлась кооперация натуральных киллеров и фагоцитарно активных моноцитов. Функционально активные моноциты и $CD3^+$ -лимфоциты с провоспалительной цитокинсинтезирующей активностью (Аф. моноциты – $CD3^+TNF\alpha^+$, $CD3^+IFN\gamma^+$, $r=0,7$, $p=0,001$), способствовали активации клеточного иммунитета (межклеточные кооперации $CD8^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$) и ограничивали воспалительный процесс.

В ответ на воздействие ЕСНО-энтеровирусов в острую стадию заболевания выявлено участие факторов врожденного ответа (в частности, фагоцитарно активных моноцитов) с Т-лимфоцитарными субпопуляциями, содержащими провоспалительные цитокины. Не исключается, что данные адаптивно-компенсаторные реакции при ЕСНО-этиологии были обусловлены низкой численностью спонтанных цитокинсодержащих $CD3^+$ -лимфоцитов и отражались на клинической картине (по сравнению с Коксаки В-инфекцией отмечен более короткий лихорадочный период на фоне длительно сохраняющихся менингеальных симптомов, чаще регистрировался двухзначный плеоцитоз – у 47,4% больных против 28% соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, различия показателей иммунного статуса в зависимости от семейства энтеровирусов касались клеточно-опосредованных реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

Гематоликворный иммунный барьер. Диагностический подход к анализу клеток спинномозговой жидкости, как правило, ограничивается цитоморфологическим описанием клеток [254, 277, 320]. Тем не менее, иммунофенотипирование клеток ликвора с помощью проточной цитометрии несет ценную информацию о местной иммунной реакции при инфекциях ЦНС [208, 239, 240, 369]. Уровень популяций лимфоцитов и цитокинсодержащих субпопуляций $CD3^+$ -клеток изучен нами у 28 детей с менингеальной формой ЭВИ. В наблюдаемой группе медиана плеоцитоза составила $144 [61-224] \times 10^6/\text{л}$, относительное содержание лимфоцитов – $36 [17-62]\%$, нейтрофилов – $74 [44-88]\%$. В периферическом кровотоке уровень лимфоцитов составил $2,57 [2,06-2,85] \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – $4,8 [3,20-6,85] \times 10^9/\text{л}$, относительное содержание – $31,3 [19,3-41,3]\%$, нейтрофилов – $55 [44-65]\%$. Для того чтобы охарактеризовать субпопуляции лимфоцитов в ЦСЖ, было проведено сравнение их в парных образцах ликвора и крови.

Лимфоцитарный состав ЦСЖ был представлен Т-клетками, натуральными киллерами и В-лимфоцитами. Увеличение Т-хелперов и активированных Т-клеток ($HLA-DR^+CD3^+$) в СМЖ при асептическом менингите отражает избы-

рательность проницаемости гематоликворного барьера для субпопуляций лимфоцитов. Соотношение $CD4^+/CD8^+$ в ликворе составило $3,44 \pm 0,34$, в крови – $1,35 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). У детей с высоким индексом соотношения $CD4^+/CD8^+$ в ликворе (более трех) средний показатель плеоцитоза составил $154,41 \pm 26,35 \times 10^6/\text{л}$ против $428,57 \pm 35,40 \times 10^6/\text{л}$ при низком соотношении $CD4^+/CD8^+$ в ликворе (менее 1,5), $p = 0,01$.

При изучении $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток ликвора выявлено, что их удельный вес значительно превышает аналогичные показатели крови – спонтанный синтез $CD3^+$ -лимфоцитами цитокинов $TNF\alpha$, IL2, $IFN\gamma$, IL4 был выше в ликворе, чем в крови. Отличительной особенностью регуляторных лимфоцитов ЦСЖ явилось увеличение удельного веса спонтанных $CD3^+$ -цитокинсодержащих клеток, оказывающих возможно, паракринное влияние на цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и ТНК, что обеспечивало скоординированный локальный иммунный ответ при энтеровирусной инфекции. Лимфоциты имеют гематогенное происхождение, но имеется автономная регуляция локального иммунного ответа, предотвращающая нарушение гомеостаза.

Анализируя уровни свободных цитокинов в спинномозговой жидкости нами определено, что концентрации $IFN\gamma$, IL6, IL8 превышали эти показатели в группе сравнения (дети без воспалительных изменений в ЦНС) и были значительно выше в остром периоде менингита, чем в периоде реконвалесценции ($p < 0,01$). Наряду с этим в группе сравнения уровень IL4 был выше чем в остром периоде менингита ($p < 0,05$). Но при этом уровень $TNF\alpha$ в ЦСЖ при энтеровирусном менингите был ниже, чем у детей без воспалительных изменений в ЦНС.

При энтеровирусных менингитах содержание $IFN\gamma$, IL2 в ликворе превышало аналогичные показатели в крови в 1,5-5 раз, а IL8, IL6 – в 90 и 178 раз соответственно ($p < 0,01$). У детей с ЭВМ отмечалось преобладание концентрации $TNF\alpha$ и IL18 в периферическом кровотоке над содержанием этих цитокинов в

ликворе, что, возможно, способствовало активации неспецифического иммунитета и элиминации антигена.

При нормальных физиологических условиях IL18 не синтезируется интракeально. У детей при EV менингите, по нашим данным содержание IL18 в ликворе может достигать 9,5-15,0 pg/ml, а в крови – 262,8-607,2 pg/ml. Вероятно, увеличение IL18 в крови является ключевым моментом, индуцирующим и поддерживающим ответную реакцию лимфоцитов Th1 типа [112, 152, 178], низкие его показатели в ЦСЖ обусловлены не синтезом этого цитокина микроглияй, а проникновением через ГЭБ. IL18 может регулировать процесс воспаления при вирусной инфекции, стимулируя активность интерферонов, что подтверждается ассоциацией IL18 и IFN γ в ликворе ($r=0,7$, $p<0,05$).

Исследования одновременно иммунокомпетентных клеток крови и ликвора позволили установить, что при менингеальной форме ЭВИ развивается феномен конвергенции (смещения). В ликворе и в крови были одни и те же клетки: нейтрофилы, лимфоциты, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK и субпопуляция CD3⁺-лимфоцитов, содержащих цитокины, как спонтанных, так и стимулированных, однако удельный вес этих клеток в ликворе по сравнению с кровью существенно отличался. В ликворе CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов было на 20-24% больше, спонтанных CD3⁺TNF α ⁺ – в 2 раза, CD3⁺IL2⁺ – в 4 раза и CD3⁺IFN γ ⁺ – в 4,5 раза больше, CD3⁺IL4⁺ – одинаковы, уровни CD8⁺, NK и стимулированных CD3⁺-лимфоцитов, содержащих цитокины, были ниже, чем в крови.

Полученные нами данные показывают, что при энтеровирусных менингитах происходила миграция ИКК из крови в ЦСЖ, имелась избирательность для CD3⁺-клеток, их субпопуляций CD4⁺ и функционально активных лимфоцитов. Не исключается и наличие пула собственных лимфоидных клеток в ЦНС.

Иммунные клетки CD3⁺ и CD4⁺ отвечали за функционирование клеточного и гуморального иммунитетов, CD3⁺TNF α ⁺, CD3⁺IL2⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺ способствовали развитию воспаления. Они при взаимодействии с вирусными антигенами повышали проницаемость гематоликворного барьера, способствовали движению в ЦСЖ периферических нейтрофилов и лимфоцитов, которые в свою

очередь активировали микроглию с дальнейшей продукцией IL1, IL6, IL8, развивалось воспаление экссудативного характера. Экспрессия IFN γ и IFN α усиливали противовирусную защиту, суммарное действие ИКК крови и ликвора ограничивало воспалительный процесс и предупреждало поражение других отделов ЦНС. Возможно, нормальный уровень CD8⁺ лимфоцитов в крови и низкий – в ЦСЖ является особенностью острого местного воспалительного процесса, в отличие от хронической дегенеративной патологии ЦНС, где преобладают цитотоксические клетки [106, 114, 121].

Участие гормонов в сохранении иммунного гомеостаза – процесс сложный, так как гормоны могут оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффект [155, 213, 377]. Исследование показало, что при ЭВМ у детей в остром периоде увеличение уровня кортизола наблюдалось у 17,9%, в периоде реконвалесценции уровень кортизола не превышал верхней референсной границы. В результате взаимодействия энтеровирусов с иммунной системой происходило изменение нейроэндокринной регуляции: кортизол, подавляя численность провоспалительных цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов, сдерживал развитие активного воспалительного процесса (CD3⁺IFN γ ⁺, CD3⁺IL2⁺, CD3⁺TNF α ⁺-лимфоциты и кортизол, $r = -0,5$, $p < 0,03$).

По нашим данным наиболее информативными в отношении задержки санации ликвора у исследуемых пациентов являлись следующие показатели: сниженный стартовый уровень лимфоцитов, CD3⁺-, CD8⁺-клеток, спонтанных CD3⁺IFN γ ⁺- и стимулированных CD3⁺IL2⁺-лимфоцитов ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Функциональная недостаточность натуральных киллеров, содержащих IFN γ , способствовала длительной санации ликвора. С помощью ROC-анализа вычислены пороги отсечения для данных показателей. Наличие у пациента показателей ниже порога отсечения дает возможность прогнозировать задержку санации ликвора.

Этиотропная терапия вирусных менингитов окончательно не разработана, проводятся клинические испытания (Pleconaril) [329]. В последние годы появились публикации об использовании в педиатрической практике цитокинов, их

индукторов, антицитокиновых препаратов при различных заболеваниях [2-4, 17, 19, 43, 58, 65], но остаются проблемы выбора препарата [34, 36].

По нашим данным иммунная недостаточность при ЭВМ определяется с первых дней заболевания и проявляется лимфопенией, снижением функциональной активности натуральных киллеров, Т-лимфоцитов и дисбалансом цитокинсодержащих клеток. Полученные доказательства нарушений иммунного гомеостаза при ЭВМ диктуют использование в комплексной терапии больных иммуноориентированных лекарственных средств, способствующих коррекции дисбаланса различных звеньев иммунитета.

Была проведена сравнительная оценка базисного способа лечения с комплексной терапией, включающей иммуотропные препараты. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и данные показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Базисная терапия энтеровирусных менингитов включала назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. В соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Детям в первой группе (n=35) назначался Амиксин; во второй группе (n=60) – Анаферон детский; в третьей группе (n=20) – Полиоксидоний; в четвертой группе (n=60) – Циклоферон; в пятой группе (n=39) – Виферон. В контрольной (шестой) группе (n=60) дети получали соответствующую стандартную терапию.

В контрольной группе лихорадка и цефалгия сохранялись в течение 2-6 дней, медиана составила 3 дня, менингеальные симптомы определялись до недели, медиана – 4 дня. На 16-23 день болезни плеоцитоз был равен $30 [18-50] \times 10^6/\text{л}$, санация ликвора на фоне базовой терапии наблюдалась у 57% детей, задержка санации ЦСЖ наблюдалась у 43% пациентов, из них у половины контрольный плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/\text{л}$.

В периоде реконвалесценции у пациентов, не получавших иммуотропную терапию, отмечалось угнетение кислородзависимого киллинга нейтрофилов со снижением их функциональной активности по сравнению со здоровыми

детьми, в периферическом кровотоке наблюдалась $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфопения, уменьшение $CD3^+$ -клеток, спонтанно синтезирующих $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ (рисунки 6, 7).

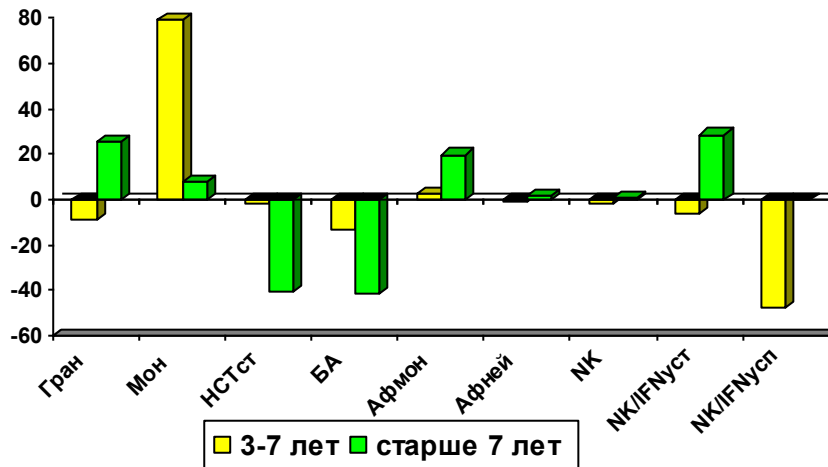


Рисунок 6 – Показатели врожденного иммунитета (по отношению к норме) при EV менингитах у детей в периоде реконвалесценции в контрольной группе

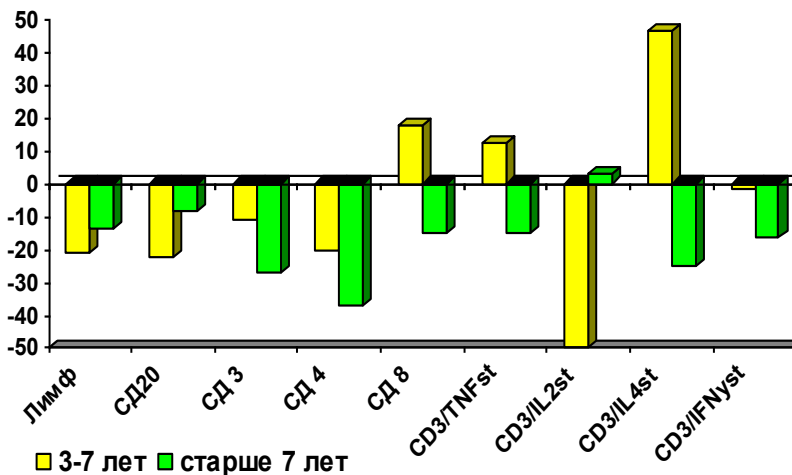


Рисунок 7 – Показатели адаптивного иммунитета (по отношению к норме) при EV менингитах у детей в периоде реконвалесценции в контрольной группе

Включение Амиксина в лечение энтеровирусного менингита у детей приводило к укорочению проявлений менингеальных симптомов, позволило добиться санации ликвора у 69% пациентов (медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$). Иммунологический эффект выражался в активации поглотительной способности моноцитов и функционального резерва $CD3^+IL4^+$ -лимфоцитов, увеличении спонтанной цитокинсинтезирующей активности $CD3^+IFN\gamma^+$ - и $CD3^+TNF\alpha^+$ -клеток.

На фоне применения Анаферона детского укорачивался лихорадочный период и улучшались показатели санации ликвора ($p < 0,05$). Иммунологический эффект наблюдался в виде модуляции кислородзависимого киллинга нейтрофилов и воздействия преимущественно на Т-клеточное звено.

Использование Полиоксидония в терапии энтеровирусных менингитов у детей имело клинический эффект в виде укорочения сроков проявления основных клинических симптомов (лихорадки, цефалгии, менингеального комплекса), санация ликвора произошла у 75% пациентов. Со стороны иммунологических показателей наблюдался положительный эффект: увеличение функциональной активности $CD3^+IL2^+$ -клеток, а так как IL2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета, то он способствовал повышению исходно сниженных показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций, кроме того, возрастала и активность $CD3^+IL4^+$ -клеток, это приводило к усиленному антителообразованию и купированию воспалительного процесса. Препарат позитивно влиял на макрофагальное звено, активируя основные этапы фагоцитоза – поглощение и завершенность.

Клинический эффект Циклоферона при ЭВМ проявлялся в укорочении длительности проявления менингеальных симптомов, санация ликвора наблюдалась у 62% пациентов ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Препарат обладает выраженной стимулирующей активностью: повышалась индуцированная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, что свидетельствовало об увеличении резервной способности кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов, способствующей завершенному фагоцитозу; у детей дошкольного возраста увеличивался уровень стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих фактор некроза опухоли, интерлейкины 2 и 4 ($p < 0,05$), при этом данные показатели превышали нормативные значения в 2-4 раза; у школьников цитокиновый профиль Т-клеток характеризовался ростом стимулированного и спонтанного уровня $CD3^+TNF\alpha^+$, базового уровня $CD3^+IL4^+$ и $CD3^+IFN\gamma^+$ ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

На фоне применения Виферона санация спинно-мозговой жидкости наблюдалась у 87% , во контрольной группе – у 57% больных ($p<0,05$), лихорадочный период составил 2-4 дня. В период реконвалесценции число Т-лимфоцитов достигло нормативных значений по сравнению с детьми, не получившими иммуномодуляцию ($p<0,05$). Виферон стимулировал $CD3^+$ -клетки, продуцирующие IL2 и TNF α , что способствовало нормализации числа Т-клеток и их способности к формированию межклеточной кооперации, определяющей возможность развития полноценного иммунного ответа. Нельзя исключить, что действие $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины, происходило за счет клеточных реакций, когда клетки, несущие информацию (цитокины) не секретируют цитокины в межклеточное пространство, а представляют клеткам-мишеням при непосредственном контакте (аутокринно, паракринно).

Клинико-лабораторные эффекты комплексной терапии отображены на сводных диаграммах (рисунки 8-10).

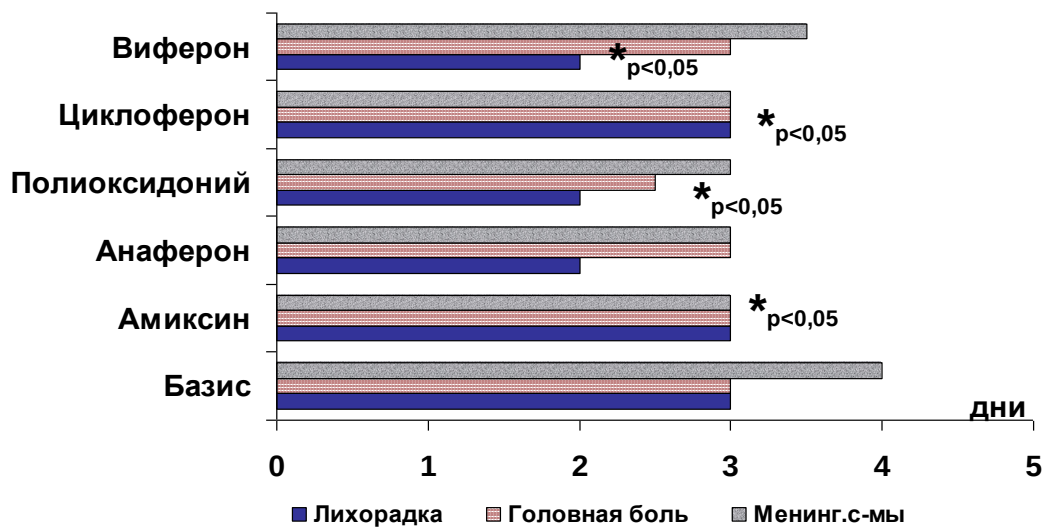


Рисунок 8 – Длительность симптомов у больных ЭВМ на фоне традиционной и комплексной терапии

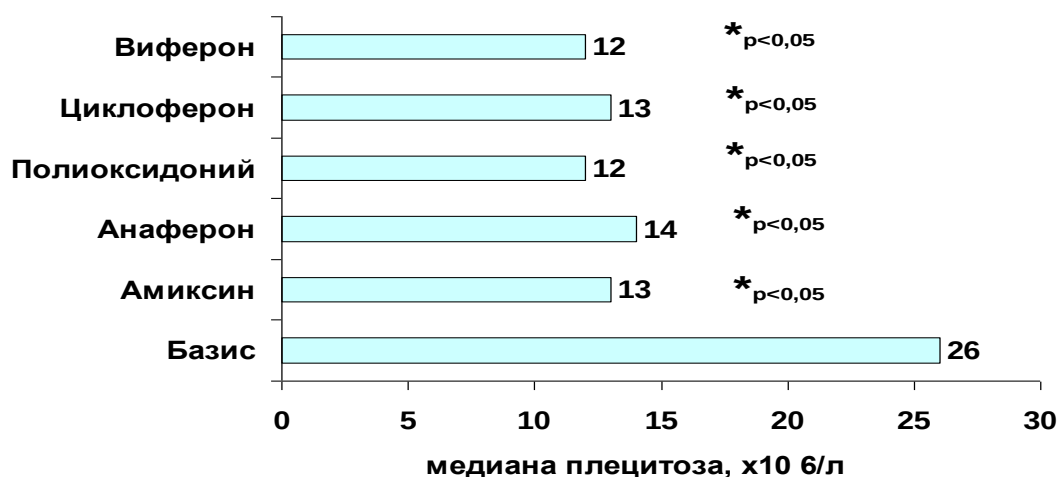


Рисунок 9 – Содержание клеток в ликворе у больных ЭВМ на фоне базисной и комплексной терапии

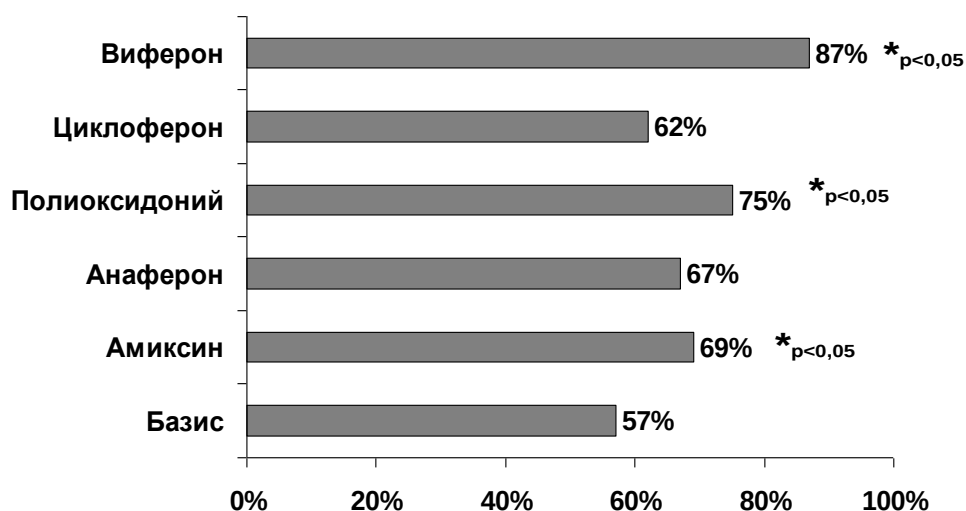


Рисунок 10 – Частота санации ликвора у больных ЭВМ на фоне базисной и комплексной терапии

Для сравнения эффективности всех изученных иммуномодулирующих препаратов применена ранговая оценка динамики клинических, ликворологических и иммунологических параметров. Использовался рейтинговый алгоритм и определялись ранги показателей, наибольшие изменения в позитивную сторону измеряются 1 рангом, затем 2 и т. д. Минимальная сумма рангов характеризует максимальный эффект воздействия. Итоги соответствующих расчетов представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что у детей при менингеальной форме ЭВИ максимальный положительный клинический эффект наблюдался у Анаферона,

затем порядке убывания: Амиксин = Циклоферон > Полиоксидоний > Виферон > базисная терапия; «ликворологический» эффект: Виферон > Полиоксидоний > Амиксин > Циклоферон > Базисная терапия.

Таблица 2 – Интегральная оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов при менингеальной форме ЭВИ у детей ранговым методом

Показатель	Базисная терапия (БТ), n=60	Амиксин + БТ, n=35	Анаферон + БТ, n=60	Полиоксидоний + БТ, n=20	Циклоферон + БТ, n=60	Виферон + БТ, n=39
Клиническая эффект-сть	6	2,5	1	4	2,5	5
Частота санации ликвора	6	3	4	2	5	1
Динамика показателей врожденного иммунитета от исходного уровня	1,5	3	1,5	4,5	6	4,5
Динамика показателей адаптивного иммунитета от исходного уровня	6	4	3	2	1	5
Достижение нормативных показателей врожденного иммунитета	5	5	1	5	2,5	2,5
Достижение нормативных показателей адаптивного иммунитета	6	5	1,5	1,5	3	4
Сумма рангов	30,5	22,5	12	19	20	22

Оценка влияния иммуномодулирующих препаратов на ИКК проведена ранговым методом и представлена в таблице 3. Установлено, что приоритетными мишенями для Анаферона детского являются гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры; для Амиксина – натуральные киллеры и моноциты; для Полиоксидония – Т-хелперы и спонтанные $CD3^+IFN\gamma^+$ -лимфоциты; для Вифе-

рона – $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$; для Циклоферона – функционально активные цитокинсодержащие Т-лимфоциты, препарат обладает стимулирующим эффектом. Анаферон детский, Амиксин, Виферон влияют преимущественно на количественный фактор ИКК, а Полиоксидоний и Циклоферон – на функциональную активность цитокинсодержащих Т-лимфоцитов.

Таблица 3– Оценка влияния иммуномодулирующих препаратов на ИКК при менингеальной форме ЭВИ у детей, ранговый метод

Препарат	Гранулоциты	НСТ	Моноциты	НК	$CD20^+$	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD3^+IFN\gamma$, $CD3^+TNF\alpha$, $CD3^+IL2$, $CD3^+IL4$ стимулиров	$CD3^+IFN\gamma$ спонтанные
Амиксин	2	2	1,5	1,5	5	5	4	4	5	4
Анаферон	1	1	1,5	1,5	4	3	3	2,5	3	3
Полиоксидоний	3	4,5	3	3	3	2	1	2,5	2	1
Циклоферон	5	4,5	4	4	2	4	5	5	1	2
Виферон	4	3	5	5	1	1	2	1	4	5

Таким образом, обосновано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением только базисной терапии. Суммарный эффект наиболее выражен у Анаферона, затем в порядке убывания – у Полиоксидония > Циклоферона > Виферона > Амиксина > на фоне базисной терапии.

Использование иммуномодуляторов в составе комплексного лечения энтеровирусных менингитов оправдано, что позволяет рекомендовать их к практическому применению.

Схема патогенеза энтеровирусных менингитов была описана многими авторами, в том числе и Ленинградской школой нейроинфекционистов (Дадимова М. А., Пратусевич Р. М., 1974). Авторы выделили три клинических стадии: первая – первичная взаимосвязь вирусов и ИКК лимфатических узлов носоглотки и кишечника, что проявлялось назофарингитом, диспепсическими расстройствами, аденитом; вторая стадия – вирусемия, при которой наблюдались

лихорадка, интоксикация и третья стадия – поражение ЦНС, у больных отмечались головная боль, рвота, менингеальные симптомы.

Мы наблюдали пациентов, когда второстепенные симптомы шли на убыль, а ведущие симптомы преобладали, т.е. наблюдалась третья стадия (симптомы «местного» воспаления доминировали над системными).

Энтеровирусы являются значимыми патогенами для человека и их взаимодействие с врожденным и адаптивным иммунитетом, роль гематоликворного иммунного барьера при поражении ЦНС являются одной из проблем нейроинфекционной патологии.

При инфицировании макроорганизма энтеровирусом развивалась стандартная реакция: происходило первичное распознавание клетками миеломоноцитарного ряда антигенов вируса толл-подобными рецепторами, что способствовало увеличению численности фагоцитарно активных моноцитов и нейтрофилов с дальнейшей продукцией провоспалительных цитокинов, которые участвовали в нарушении гематоликворного барьера, и изменение проницаемости которого приводило к тому, что вирусные антигены наряду с ИКК проникали из крови в ликвор.

Активация системного врожденного иммунитета проявлялась увеличением в крови численности функциональных фагоцитов, которые взаимодействуя с Т-клетками (аутокринно и паракринно) изменяли баланс спонтанных и стимулированных $CD3^{+}$ -лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, развивалась $CD3^{+}$ - и $CD4^{+}$ -лимфопения. При этом формировались два параллельных процесса: развитие системного и локального воспаления и дезактивация вирусных антигенов.

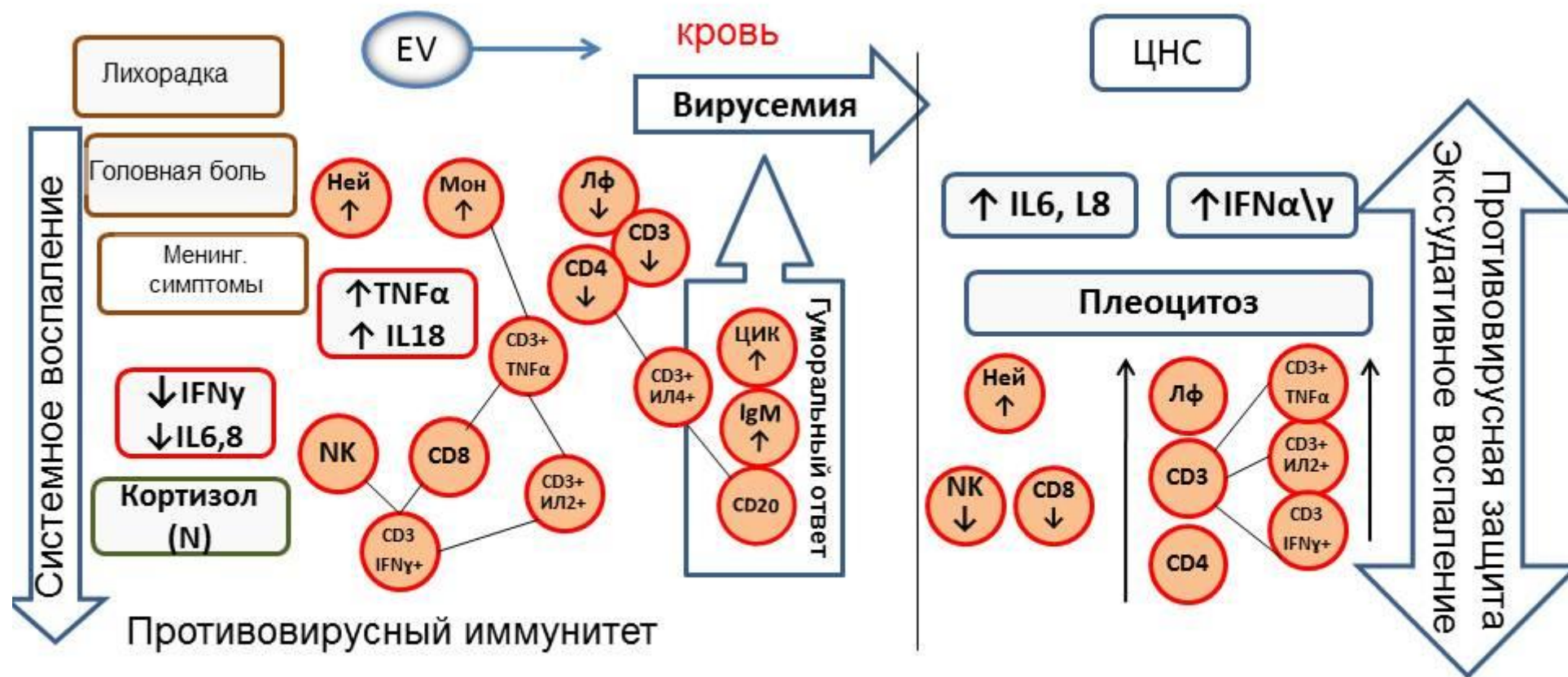
Системное воспаление в период обследования входила в стадию угасания: уровень кортизола был в норме, концентрация провоспалительных цитокинов становилась ниже ($IFN\gamma$ – 13,82 [6,78-17,52], $IL2$ – 6,60 [5,67-7,27] $IL6$ – 5,28 [3,42-15,19], $IL8$ – 4,37 [2,96-25,74] pg/ml), противовирусное действие осуществлялось за счет показателей врожденного иммунитета (НК, фагоцитарно-активные моноциты и нейтрофилы). Активировался адаптивный иммунитет:

гуморальный – взаимодействие Т-хелперов и В-лимфоцитов и $CD3^+IL4^+$, что приводило к повышению содержания Ig M и Ig G, специфических антител; клеточный – взаимосвязь $CD3^+IFN\gamma^+$ и $CD3^+IL2^+$, стабильное содержание $CD8^+$ лимфоцитов – все это поддерживало системную воспалительную реакцию, но не предупреждало развитие «местного» процесса (менингита).

Вирусные нуклеиновые кислоты служили триггером для продукции $IFN\alpha/\beta$ путем активации TLR клеток микроглии и астроцитов. Происходила интратекальная выработка провоспалительных цитокинов в ответ на энтеровирусы, увеличение уровня интерлейкина 6 активировало эндотелиальные молекулы адгезии в ЦНС, способствовало миграции лейкоцитов через ГЭБ. IL8 являлся хемоаттрактантом для гранулоцитов, у наших пациентов наблюдался плеоцитоз смешанного характера с преобладанием нейтрофилов ($r=0,5$, $p<0,05$). Развивалось воспаление экссудативного характера.

Локальный иммунный ответ характеризовался феноменом конвергенции, когда по сравнению с кровью в ликворе отмечались увеличение $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов на 20-24%, спонтанных $CD3^+TNF\alpha$ – в 2 раза, $CD3^+IL2^+$ – в 4 раза, $CD3^+IFN\gamma^+$ – в 4,5 раза ($p<0,05$); снижение $CD8^+$ -, NK и стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины ($p<0,05$), и одинаковые уровни $CD3^+IL4^+$.

Таким образом, при менингеальной форме ЭВИ у детей воспаление протекает в две фазы: системная воспалительная реакция не предотвращает развитие менингита и идет на убыль, одновременно формируется локальный иммунный ответ с развитием экссудативного характера воспаления. Параллельно идут два процесса – воспаление и противовирусная защита, осуществляемые врожденным и адаптивным иммунитетом, как локальным, так и системным. Суммарное действие иммунокомпетентных клеток крови и ЦСЖ ограничивало воспалительный процесс и предупреждало поражение других отделов ЦНС. Санация цереброспинальной жидкости характеризовала восстановление гематоликворного барьера, которое отставало от купирования клинических симптомов менингита.



Концепция иммунопатогенеза энтеровирусных менингитов

Примечание – Ней – нейтрофилы, Лф – лимфоциты, N-норма, EV-энтеровирусы

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина энтеровирусных менингитов зависит от возраста: для дошкольников характерен быстрый регресс менингеальных симптомов; для детей старше семи лет – продолжительное сохранение ведущих симптомов. Установлено, что в остром периоде менингеальной формы ЭВИ у детей дошкольного возраста противовирусная защита осуществляется за счет клеток врожденного иммунитета (фагоцитарно активные моноциты и нейтрофилы) и спонтанной субпопуляции $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$; у детей школьного возраста – раннее формирование первичного иммунного ответа и увеличение числа стимулированных $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитокины.
2. Для менингеальной формы Коксаки В-инфекции характерно развитие полного менингеального симптомокомплекса (71%) и наличие трехзначного плеоцитоза (72%); для менингеальной формы ЕСНО-инфекции – диссоциированный менингеальный симптомокомплекс (58%), двухзначный плеоцитоз (48%). Коксаки В-вирусы преимущественно взаимосвязаны с натуральными киллерами и $CD3^+$ -цитокинсодержащими клетками, ЕСНО-вирусы – с клетками миеломоноцитарного ряда. Различное влияние отдельных серотипов энтеровирусов на ИКК обуславливает особенности клинической картины.
3. Общей клинико-иммунологической закономерностью острого периода менингеальной формы ЭВИ является развитие воспаления, характеризующегося ведущими (церебральная гипертензия и менингеальные) и второстепенными (лихорадка, вялость, катаральные) симптомами на фоне содружества фагоцитарно активных нейтрофилов и моноцитов, клеток, опосредующих реакции гуморального ($CD4^+$ и $CD20^+$) и клеточного иммунитета ($CD8^+$ и NK) с $CD3^+$ -клетками, содержащими эндоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$).
4. Менингиты, вызванные энтеровирусами и вирусом клещевого энцефалита, характеризуются едиными адаптивными механизмами противовирусного

ответа: развитие лейкоцитоза и нейтрофилеза, моноцитоза, CD3⁺- и CD4⁺-лимфопении с формированием ассоциации между фагоцитарно активными нейтрофилами и моноцитами.

5. При энтеровирусных менингитах у детей формирование иммунного гемато-ликворного барьера происходит за счет популяции иммунокомпетентных клеток крови, ликвора и экспрессии секретируемых цитокинов. Собственными иммунокомпетентными клетками ЦСЖ являются CD3⁺-лимфоциты и их субпопуляции, содержащие эндоплазматические цитокины.
6. Наиболее информативными показателями в отношении задержки санации ликвора при энтеровирусных менингитах являются сниженный уровень лимфоцитов, CD3⁺-, CD8⁺-клеток, спонтанных CD3⁺IFN γ ⁺- и стимулированных CD3⁺IL2⁺-лимфоцитов, функциональная недостаточность натуральных киллеров, содержащих IFN γ (r=0,5, p<0,05).
7. Использование иммуномодуляторов при энтеровирусных менингитах в составе комплексной терапии рационально, что позволяет рекомендовать их к практическому применению.
8. Предложена концепция иммунопатогенеза энтеровирусных менингитов у детей: воспаление протекает в две фазы: системная воспалительная реакция не предотвращает развитие менингита и идет на убыль, одновременно формируется локальный иммунный ответ с развитием экссудативного характера воспаления. Параллельно идут два процесса – воспаление и противовирусная защита, осуществляемые врожденным и адаптивным иммунитетом, как локальным, так и системным. Суммарное действие ИКК крови и ликвора ограничивает воспалительный процесс и способствует благоприятному исходу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- проведенное исследование при Коксаки В- и ЕСНО-менингитах позволило уточнить клиническо-иммунологические особенности, зависящие от серо-варианта энтеровирусов, и использовать их в качестве дифференциально-диагностических критериев (до получения результатов вирусологического исследования);
- в начале эпидсезона использование метода прямого секвенирования участка гена VP4-VP2 позволяет идентифицировать энтеровирусы, которые не выделяются при традиционном вирусологическом методе, и прогнозировать циркуляцию выделенных вирусов на территории;
- внедрение комплексного метода цитофлюориметрического исследования клеточного состава ликвора и крови у больных с менингеальной формой ЭВИ и другими нейроинфекциями позволяет прогнозировать течение болезни, осуществлять адресный подход к назначению иммуотропной терапии;
- наиболее информативными в отношении развития задержки санации ликвора у пациентов являются такие показатели, как сниженный уровень лимфоцитов, $CD3^{+}$ -, $CD8^{+}$ -клеток, спонтанных $CD3^{+}IFN\gamma^{+}$ - и стимулированных $CD3^{+}IL2^{+}$ -лимфоцитов, функциональная недостаточность натуральных киллеров, содержащих $IFN\gamma$;
- низкий уровень стартового плеоцитоза до 50×10^6 /л или двухзначный плеоцитоз лимфоцитарного характера служат предикторами затяжной санации ликвора при ЕСНО-менингитах у детей ($r=0,4$, $p=0,03$) и являются основанием для применения иммуномодуляторов;
- приоритетными мишенями для Анаферона детского являются гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры; для Амиксина – натуральные киллеры и моноциты; для Полиоксидония – Т-хелперы и спонтанные $CD3^{+}IFN\gamma^{+}$ лимфоциты; для Виферона – $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{+}$, $CD20^{+}$; для Циклоферона – функционально активные цитокинсодержащие Т-лимфоциты, препарат обладает стимулирующим эффектом. Анаферон детский, Амиксин, Виферон влияют преимущественно на количественный

фактор ИКК, а Полиоксидоний и Циклоферон – на функциональную активность цитокинсодержащих Т-лимфоцитов;

- при ЭВМ детям дошкольного возраста целесообразно назначение Виферона, Полиоксидония, Анаферона детского; пациентам старше 7 лет – Анаферон детский, Амиксин, Полиоксидоний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ моноцитов	поглотительная активность моноцитов
АФ нейтрофилов	поглотительная активность нейтрофилов
БА	бактерицидная активность лейкоцитов
ГК	глюкокортикостероиды
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ИКК	иммунокомпетентные клетки
ИП	индекс поляризации
ИФА	иммуноферментный анализ
КЭ	клещевой энцефалит
ЛПС	липополисахарид, эндотоксин
МФ	менингеальная форма
НСТ	нитросиний тетразолий
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
сТ3	свободный трийодтиронин
сТ4	свободный тиронин
ТТГ	тиреотропный гормон
ФМА	форбол 12-миристат-13-ацетат
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ЭВИ	энтеровирусная инфекция
ЭВМ	энтеровирусный менингит
CD20 ⁺	маркер В-лимфоцитов
CD3 ⁺	маркер Т-лимфоцитов
CD4 ⁺	маркер Т-хелперов
CD8 ⁺	маркер цитотоксических Т-лимфоцитов
CVB	Коксаки В энтеровирус

CCL	хемокиновый лиганд CC
CCR	хемокиновый рецептор
CXCR	хемокиновый рецептор CXС
EV	энтеровирусы
FcγR	Fc-рецептор для иммуноглобулина G
HFMD	синдром «рука-нога-рот»
IFN	интерферон
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
MHC, HLA	главный комплекс гистосовместимости
NFκB	транскрипционной ядерный фактор κB
NK, CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	натуральные (естественные) киллеры
PAMP	патоген-ассоциированные молекулярные образцы
sp., st.	спонтанный, стимулированный
Th	T-хелпер
TGF-β	трансформирующий фактор роста β
TLR	толл-подобные рецепторы
TNK, CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	T-клетка с функцией естественных киллеров
TNFα	фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агол В. И. Непостоянство генома пикорнавирусов / В. И. Агол // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 286–295.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 636 с.
3. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний / С. А. Тарасов, М. В. Качанова, Е. А. Горбунов [и др.] // Вестник международной академии наук (русская секция). – 2010. – № 1. – С. 23–27.
4. Анаферон детский – отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей педиатров, инфекционистов / Под ред. В. Ф. Учайкина. – М : [б.и.], 2003. – 31 с.
5. Аникеева Н. А. Динамика клинико-лабораторных показателей функционального состояния щитовидной железы и тяжести инфекционного процесса при менингитах у детей / Н. А. Аникеева, Л. П. Гребова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т.12, №1(65). – С.10-13.
6. Базарный В. В. Оценка информативности лабораторного исследования ликвора в педиатрии / В. В. Базарный // Избранные лекции по неврологии детского возраста / Под ред. О. П. Ковтун, О. А. Львовой. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2009 – С. 509-519.
7. Бацкалевич Н. А. Оценка иммунитета в обосновании иммуотропной терапии энтеровирусных менингитов / Н. А. Бацкалевич, В. К. Веревищников, Ю. Г. Лагерева // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 20–24.
8. Бейкин Я. Б. Тип иммунной адаптации у детей дошкольного возраста 2 группы здоровья / Я. Б. Бейкин, Л. В. Богданова, Ю. Г. Лагерева // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 56–60.
9. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е. П. Селькова, Т. А. Семененко, Н. Н. Носик [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С. 31–35.

10. Воронцова А. Л. Использование интерферона в комплексной терапии онко- и других заболеваний. Лаферон / А. Л. Воронцова // Методические основы применения реферона-человеческого интерферона альфа-2-белка : сб. науч. ст. – Кольцово: [б.и.], 1993. – С. 27.
11. Ворошилова М. К. Энтеровирусные инфекции человека / М. К. Ворошилова. – М. : Медицина, 1979. – 358 с.
12. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9–21.
13. Дадиева М. А. Острые серозные менингиты и энцефалиты у детей / М. А. Дадиева, Р. М. Пратусевич. – Л. : Медицина, Ленингр. отд., 1974. – 192 С.
14. Демина А. В. Энтеровирусы. Часть 1: история открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология / А. В. Демина, Н. А. Маркович, С. В. Нетесов // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 92–100.
15. Длин В. В. Рекомбинантный $\alpha 2$ -интерферон для профилактики рецидивирующей герпесвирусной инфекции у детей с гломерулонефритом, получающих иммунодепрессивную терапию / В. В. Длин, Н. В. Шабалина, Л. Н. Горчакова // Тезисы II Росс. Национального Конгресса «Человек и лекарство». – М., 1995. – С. 309.
16. Долгушин И. И. Нейтрофилы и гомеостаз / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин ; Российская академия наук, Уральское отделение. – Екатеринбург : Изд-во УрО РАН, 2001. – 277 с.
17. Ершов Ф. И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций / Ф. И. Ершов // Рациональная антимикробная фармакотерапия. Учебное пособие / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М. : Литтерра, 2003. – С. 195–201.
18. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М. : Медицина, 1996. – 238 с.

19. Ешмоллов С. Н. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей / С. Н. Ешмоллов, И. Г. Ситников, И. М. Мельникова // Современные технологии в медицине. – 2011 – № 4. – С. 169–172.
20. Златковская Н. М. Энтеровирусные заболевания у детей / Н. М. Златковская. – Медицина, 1976. – 192 с.
21. Иванов О. Л. Диагностика и дифференцированный подход к терапии экссудативной эритемы, вызванной вирусом простого герпеса / О. Л. Иванов, М. В. Халдина // Кремлевская медицина. – 2004. – № 2. – С. 8–11.
22. Игнатов П. Е. Иммуитет и инфекция / П. Е. Игнатов. – М. : Время, 2002. – 352 с.
23. Иммунология : пер. с англ. / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Ройт [и др.]. – М. : Логосфера, 2007. – 556 с.
24. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УрО РАН, 2002. – 285 с.
25. К вопросу о терапии энтеровирусных инфекций / Е. П. Кишкурно, Т. В. Амвросьева, И. А. Карпов [и др.] // Медицина: научно-практический рецензируемый медицинский журнал в Беларуси. – 2007. – № 2. – С. 79–82.
26. Казарин В. С. Респираторные вирусные и энтеровирусные инфекции у детей / В. С. Казарин // Тез. докл. научной конференции Института педиатрии АМН СССР – М.: [б.и.], 1964. – С. 68.
27. Ковальчук Л. В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, А. С. Варидова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 4. – С. 96–104.
28. Ковтун О. П. Клинико-реознцефалографические критерии в оценке лечения и прогноза энтеровирусных менингитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ковтун Ольга Петровна; Свердловский гос. мед. институт. – Свердловск, 1984. – 26 с.
29. Кожарская Г. В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и лечения Коксаки В и ЕСНО-вирусных менингитов у детей: дис. ... канд.

- мед. наук: 14.00.09 / Кожарская Галина Валентиновна; Уральский гос. мед. институт. – Екатеринбург, 1998. – 130 с.
30. Козлова С. Н. Клиническая и прогностическая оценка иммунологических показателей при эпидемическом паротите у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Козлова Светлана Николаевна; Свердловский гос. мед. институт. – Свердловск, 1984. – 261 с.
 31. Кокорева С. П. Опыт применения Виферона в комплексной терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии / С. П. Кокорева, А. М. Земскова, Н. А. Куприна // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С.68–71.
 32. Конеев К. И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Каиргали Исмагулович Конеев; Научно-исследовательский институте детских инфекций Минздрава России. – СПб., 2004. – 22 с.
 33. Конькова-Рейдман А. Б. Клинико-иммунологическая и эпидемиологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов (моно- и микст-инфекция с клещевым энцефалитом) в Южно-Уральском регионе России: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09, 14.02.02 / Конькова-Рейдман Алена Борисовна; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». – СПб., 2012. – 36 с.
 34. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей / М. П. Костинов. – М. : Медицина для всех, 2001. – 240 с.
 35. Лечение хронических вирусных гепатитов у детей вифероном / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, В. В. Малиновская [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 2. – С. 61–65.
 36. Лобзин Ю. В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко, М. К. Бехтерева // Инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 7–10.
 37. Лопатина В. А. Иммуно-эндокринные механизмы полиоксидония в терапии бронхообструктивного синдрома у детей / В. А. Лопатина, С. В.

- Ширшев // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2–3. – С. 351–352.
38. Лукашев А. Н. Роль рекомбинации в эволюции энтеровирусов / А. Н. Лукашев // Вопросы вирусологии. – 2005. – N 3. – С. 46–52.
39. Мазуров Д. В. Оценка внутриклеточного киллинга стафилококка фагоцитами периферической крови с помощью проточной цитометрии / Д. В. Мазуров, С. В. Дамбаева, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 57–59.
40. Мазуров Д. В. Оценка поглощения бактерий гранулоцитами и моноцитами периферической крови методом проточной цитометрии / Д. В. Мазуров, К. Ф. Хамидуллина, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 57–61.
41. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология / А. Ю. Макаров. – Л. : Медицина, 1984. – 216 с.
42. Малашиха Ю. А. Концепция иммунного барьера мозга / Ю. А. Малашиха, М. Г. Геладзе // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1988. – № 2. – С. 3–7.
43. Малиновская В. В. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых: руководство для врачей / В. В. Малиновская, Н. В. Деленян, Р. Ю. Ариненко. – М. : ИНКО-ТНК, 2005. – 64 с.
44. Малиновская В. В. Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат / В. В. Малиновская // Лечащий врач. – 1998. – № 1. – С. 34–37.
45. Мангушев А. Р. Эффективность и безопасность препарата полиоксидоний в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом / А. Р. Мангушев // Российская ринология. – 2007. – № 3. – С. 27–32.
46. Михайлова Е. В. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: современные подходы к диагностике и особенности клинического течения /

- Е. В. Михайлова, А. В. Штейнберг, И. Г. Еремеева // Инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 31–34.
47. Мишакина Н. О. Клинико-патогенетические особенности острого и отдаленного периодов при серозном менингите энтеровирусной этиологии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Мишакина Наталья Олеговна; ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. – Тюмень, 2012. – 22с.
48. Моргацкий Н. В. Возрастная клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13; 14.00.10 / Моргацкий Николай Валерьевич; ГОУДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования». – СПб., 2006. – 22 с.
49. Неспецифическая профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций препаратом Анаферон на территории Московской области / А. Н. Каира, Г. В. Ющенко, Р. Р. Ахмадуллина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 64–67.
50. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей / Л. В. Осидак, О. И. Афанасьева, Е. В. Образцова [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 2. – С. 75–76.
51. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, Е. И. Бурцева [и др.] // Поликлиника. – 2007. – № 2. – С. 8–11.
52. Опыт применения «анаферона детского» в терапии респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей / Л. В. Осидак, О. И. Афанасьева, Е. Г. Головачева [и др.] // Тезисы докладов Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». – М. : [б.и.], 2004. – С. 175.

53. Опыт применения рекомбинантного интерферона альфа-2в в лечении перинатальных вирусных гепатитов / И. А. Московская, Н. В. Деленян, Л. Н. Атяшева [и др.] // Детский доктор. – 2000. – № 4. – С.12–14.
54. Особенности иммунного гомеостаза и интерферонового статуса новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса / В. В. Малиновская, В. С. Сускова, З. Р. Абаева [и др.] // Russian Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 177–184.
55. Панина О. А. Клинико-иммунологическое значение интерферонотерапии в лечении серозных менингитов у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Панина Ольга Александровна; ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии». – М., 2005. – с. 137..
56. Парахонский А. П. Индукторы интерферона в профилактике и лечении инфекционных заболеваний / А. П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 11. – С. 77.
57. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин, Е. Е. Удилова, Я. Б. Бейкин [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 23–26.
58. Пинегин Б. В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б. В. Пинегин, А. В. Некрасов, Р. М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41–47.
59. Плехова Н. Г. Значение клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе флавивирусных инфекций / Н. Г. Плехова // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 71–77.
60. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 271–278.
61. Применение виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т. А. Чеботарева, В. П. Тимина, В. В. Малиновская [и др.] // Детский доктор. – 2000. – № 5. – С. 16–18.

62. Применение полиоксидония в комплексной терапии атопического дерматита у детей [Электронный ресурс] / Л. Ф. Казначеева, Е. А. Галеева, А. В. Молокова [и др.] // – Режим доступа : [http : //www.polyoxidonium.ru/articles/ped/04.htm](http://www.polyoxidonium.ru/articles/ped/04.htm). – 12.02.2012.
63. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов / Министерство здравоохранения РФ; сост. Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин, А. В. Симонова [и др.]. – М. : [б.и.], 2001. – 53 с.
64. Протасеня И. И. Энтеровирусная инфекция у детей (на примере Хабаровского края) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 / Протасеня Ирина Ивановна; ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. – М., 2010. – 34 с.
65. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста : Сборник научных статей / Под ред. М. Г. Романцева, Т. В. Сологуб. – М., 2006. – 84 с.
66. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 294 с.
67. Романцов М. Г. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоацетата в педиатрической практике / М. Г. Романцов, О. Г. Шульдякова, А. Л. Коваленко // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 29–33.
68. Самсыгина Г. А. Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 121–129.
69. Селькова Е. П. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций амиксином / Е. П. Селькова // Московский медицинский журнал. – 1999. – № 6. – С. 22–23.
70. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии у детей в эпидемиологический сезон 2008 года / Ю. В. Ковширина, А. П. Помогаева, Р. К. Грид-

нева [и др.] // Актуальные проблемы инфекционной патологии. Материалы Российской науч.-практ. конф., посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета. Томск, 18–19 ноября, 2009 г. – Томск : [б.и.], 2009. – С. 74.

71. Серозный менингит у детей, влияние виферона на клинические проявления заболевания / З. А. Хохлова, Р. А. Гилева, Ю. С. Чечет [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 173–174.
72. Симаченко О. В. Изучение клинико-эпидемиологических и диагностических маркеров менингита у детей на современном этапе / О. В. Симаченко, И. Г. Германенко, Т. И. Лисицкая // Медицинская панорама. – 2010. – № 8. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.plaintest.com/infectious/meningitis-current> (дата обращения 12.02.2012)
73. Скрипченко Н. В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Н. В. Скрипченко // TERRA MEDICA NOVA. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
74. Сорокина М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. – М. : Медицина, 2004. – 416 с.
75. Сумрий С. К. Экспериментальная фармакокинетика амиксина : автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.03.05 / Сумрий Светлана Константиновна; Одесский гос. мед. ун-т МЗ Украины. – Одесса, 2005. – 23 с.
76. Таксономия вирусов [Электронный ресурс] / Режим доступа : [http : //ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009](http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009). – 10.02.2011.
77. Тарасов С. А. Экспериментальная фармакология анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия. : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06. / Тарасов Сергей Александрович; ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Томск, 2012. – 22 с.

78. Тимченко В. Н. Новый иммунокорректор – циклоферон для педиатрической практики / В. Н. Тимченко, Л. Г. Горячева, М. Г. Романцов. – СПб. : [б.и.], 2000. – 64 с.
79. Фармакотерапевтическая эффективность циклоферона при патологических состояниях у детей / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, Л. Г. Горячева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2008. – № 3–28. – С. 69–77.
80. FDA признало непригодным плеконарил для лечения простудных заболеваний [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=398> (дата обращения 15.02.2012).
81. Фомин В. В. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей / В. В. Фомин, С. Н. Козлова, Ю. А. Князев. – Свердловск.: Изд-во Уральского ун-та, 1991. – 240 с.
82. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 10–15.
83. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.
84. Хаманова Ю. Б. Энтеровирусные менингиты / Ю. Б. Хаманова, О. А. Чеснакова, Л. Г. Беседина // Избранные лекции по неврологии детского возраста / Под ред. О. П. Ковтун, О. А. Львовой. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2009 – С. 347-360.
85. Характеристика иммунного статуса здоровых детей дошкольного возраста / Я. Б. Бейкин, Ю. Г. Лагерева, Л. В. Богданова [и др.]. // Адаптационно–компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: сб. науч. статей / Под ред. В. В. Фомина, А. И. Ольховикова, С. А. Царьковой [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2003. – С. 25–31.

86. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия : руководство для врачей / Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов [и др.]. – М.; СПб. : [б.и.], 1998. – 109 с.
87. Циклоферон: применение в клинике. Руководство для врачей / Под ред. М. Г. Романцова, С. Ю. Голубева. – М.; СПб. : [б.и.], 1997. – 64 с.
88. Чувиров Г. Н. Противовирусная терапия в лечении гриппа / Г. Н. Чувиров, Т. П. Маркова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 21(221). – С. 1216–1218.
89. Ширшев С. В. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием / С. В. Ширшев, В. А. Лопатина // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 5–6. – С. 555–562.
90. Ширшев С. В. Полиоксидоний: новые данные о клиническом применении / С. В. Ширшев, Б. В. Пинегин, А. В. Некрасов // Аллергология и иммунология. – 2006. – № 3. – С. 434.
91. Штейнберг А. В. Клинико-лабораторная диагностика и этиотропная терапия энтеровирусного менингита у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Штейнберг Александра Вячеславовна; ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет». – Саратов, 2009 – 169 с.
92. Энтеровирусная инфекция: Новые аспекты / Бочаров Е. Ф., Ерман Б. А., Фомин В. В. [и др.]. – Новосибирск : Наука. Сиб. Отделение РАМН, 1990. – 224 с.
93. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания (МУ 3.1.1.2130–06). – М., – 2006.
94. Энтеровирусные инфекции у детей / В. В. Фомин, О. А. Чеснакова, Б. А. Ерман [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во Урал. Ун-та, 1991. – 176 с.
95. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей / Е. А. Дондурей, Л. В. Осидак, Е. Г. Головачева [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 55–60.

96. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study / P. S. Aisen, K. L. Davis, J. D. Berg [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 588–593.
97. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture / R. Straussberg, L. Harel, M. Nussinovitch [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2003. – Vol. 28, № 5. – P. 365–369.
98. Action site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain / M. Hashimoto, Y. Ishikawa, S. Yokota [et al.] // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 540, № 1–2. – P. 217–223.
99. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic disease: implications for the euthyroid sick syndrome / H. Monig, T. Arendt, M. Meyer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999. – № 25. – P. 1402–1406.
100. Activity of pleconaril against enteroviruses / D. C. Pevear, T. M. Tull, M. E. Seipel [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 9. – P. 2109–2115.
101. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis / S.-M. Wang, H.-Y. Lei, C.-K. Yu, J.-R. Wang, I.-J. Su, C.-C. Liu // *J. Infect. Dis.* – 2008. — Vol. 198, № 7. – P. 1002–1006.
102. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease / J. B. van Woensel, M. H. Biezeveld, A. M. Alders [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184, № 12. – P. 1532–1537.
103. Adult meningism and viral meningitis, 1997–2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines / M. Nagafuchi, Y. Nagafuchi, R. Sato [et al.] // *Intern. Med.* – 2006. – Vol. 45, № 21. – P. 1209–1212.
104. Advantages of flow cytometry immunophenotyping for the diagnosis of central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS patients / D. Subirá, M. Górgolas, S. Castañón [et al.] // *HIV Med.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 21–26.

105. Allan J. E. Nature of the inflammatory process in the central nervous system of mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus / J. E. Allan, J. E. Dixon, P. C. Doherty // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1987. – № 134. – P. 131–143.
106. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis / O. Stüve, C. M. Marra, A. Bar-Or [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 10. – P. 1383–1387.
107. Ambivalent role of the innate immune response in rabies virus pathogenesis / D. Choppy, J. Pothlichet, M. Lafage [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 13. – P. 6657–6668.
108. An epidemic enterovirus 71 infection in Taiwan / Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group; Ho M., Chen E.R., Hsu K.H., [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 341. – P. 929-935
109. An increase in polymorphonuclear leucocyte chemotaxis accompanied by a change in the membrane fluidity with age during childhood / K. Yasui, M. Masuda, T. Tsuno [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 156–159.
110. An outbreak of echovirus 13 meningitis in central Israel / E. Somekh, K. Cesar, R. Handsheer [et. al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2003. – Vol. 130, № 2. – P. 257–262.
111. Andrews T. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function / T. Andrews, K. E. Sullivan // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2003. – № 16. – P. 597–621.
112. Arend W. P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines / W. P. Arend, G. Palmer, C. Gabay // *Immunol. Rev.* – 2008. – Vol. 223. – P. 20–38.
113. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 Cases / A. G. Michos, V. P. Syriopoulou, C. Hadjichristodoulou [et al.] // *PLoS One.* – 2007. – Vol. 2, № 7. – P. 674.

114. Autoimmune T cell protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy / G. Moalem, R. Leibovitz-Amit, E. Yoles [et al.] // *Nature Med.* – 1999. – Vol. 5, № 1. – P. 49–55.
115. Autophagosome supports coxsackievirus B3 replication in host cells / J. Wong, J. Zhang, X. Si [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 18. – P. 9143–9153.
116. B cells and multiple sclerosis / D. Franciotta, M. Salvetti, F. Lolli [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7, № 9. – P. 852–858.
117. Balkwill F. R. The cytokine network / F. R. Balkwill, F. Burke // *Immunol. Today.* – 1989. – Vol. 10, № 9. – P. 299–304.
118. Banks W. A. Passage of cytokines across the blood-brain barrier / W. A. Banks, A. J. Kastin, R. D. Broadwell // *Neuroimmunomodulation.* – 1995. – Vol. 2, № 4. – P. 241–248.
119. B-cell lymphoma infiltration of cerebrospinal fluid with minimal symptoms and benign course / T. Skripuletz, R. Pul, U. Wurster [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 18, № 7. – P. 978–980.
120. Benacerraf B. A quantitative study of the kinetics of blood clearance of P32-labelled *Escherichia coli* and *Staphylococci* by the reticuloendothelial system / B. Benacerraf, M. M. Sebestyen, S. Schlossman // *J. Exp. Med.* – 1959. – Vol. 110, № 1. – P. 27–48.
121. Benkler M. Parkinson's disease, autoimmunity, and olfaction / M. Benkler, N. Agmon-Levin, Y. Shoenfeld // *Int. J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 119, № 12. – P. 2133–2143.
122. Berczi I. Neuroimmunoregulation and natural immunity / I. Berczi, D. A. Chow, E. R. Sabbadini // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 1998. – № 15. – P. 273–281.
123. Bergmann C. C. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off / C. C. Bergmann, T. E. Lane, S. A. Stohlman // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 121–132.

124. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases / B. Beutler // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 227, № 1. – P. 248–263.
125. Bio-active and inactive forms of tumor necrosis factor-alpha in spinal fluid from patients with meningitis / B. Møller, B. C. Mogensen, P. Wendelboe [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1991. – № 163. – P. 886–889.
126. Biron C. A. Cytokines in the generation of immune responses to, and resolution of, virus infection / C. A. Biron // *Curr. Opin. Immunol.* – 1994. – Vol. 6, № 4. – P. 530–538.
127. Blalock J. E. The immune system as the sixth sense / J. E. Blalock // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257, № 2. – P. 126–138.
128. Blood clearance of P32-labeled vesicular stomatitis and Newcastle disease viruses by the reticuloendothelial system in mice / K. T. Brunner, D. Hurez, R. T. McCluskey [et al.] // *J. Immunol.* – 1960. – Vol. 85. – P. 99–105.
129. Boelen A. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness / A. Boelen, M. C. Platvoet-Ter Schiphorst, W. M. Wiersinga // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 1695–1699.
130. Bossy-Wetzel E. Molecular pathways to neurodegeneration / E. Bossy-Wetzel, R. Schwarzenbacher, S. A. Lipton // *Nat. Med.* – 2004. – Suppl. 10. – P. S2–S9.
131. Boster A. The potential role of B cell-targeted therapies in multiple sclerosis / A. Boster, D. P. Ankeny, M. K. Racke // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 18. – P. 2343–2356.
132. Burdeinick-Kerr R. Synergistic roles of antibody and interferon in noncytolytic clearance of Sindbis virus from different regions of the central nervous system / R. Burdeinick-Kerr, J. Wind, D. E. // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 11. – P. 5628–5636.

133. Caspar D. L. Physical principles in the construction of regular viruses / D. L. Caspar, A. Klug // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 1962. – Vol. 27. – P. 1–22.
134. Cassatella M. A. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound / M. A. Cassatella // Adv. Immunol. – 1999. – Vol. 73. – P. 369–509.
135. Cavalieri R. R. The effects of disease and drugs on thyroid function tests / R. R. Cavalieri // Med. Clin. North Am. – 1991. – № 75. – P. 27–39.
136. CCL19 is constitutively expressed in the CNS, up-regulated in neuroinflammation, active and also inactive multiple sclerosis lesions / M. Krumbholz, D. Theil, F. Steinmeyer [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2007. – Vol. 190, № 1–2. – P. 72–79.
137. CD4 and CD8 lymphocyte subsets in cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with multiple sclerosis, meningitis and normal controls / M. Vrethem, C. Dahle, C. Ekerfelt [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 1998. – Vol. 97, № 4. – P. 215–220.
138. CD40/CD40L dyad in the inflammatory and immune responses in the central nervous system / K. Chen, J. Huang, W. Gong [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 163–169.
139. CD8 T cells require gamma interferon to clear borna disease virus from the brain and prevent immune system-mediated neuronal damage / J. Hausmann, A. Pagenstecher, K. Baur [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 21. – P. 13509–13518.
140. Cello J. A study of the cellular immune response to enteroviruses in humans: identification of cross-reactive T cell epitopes on the structural proteins of enteroviruses / J. Cello, Ö. Strannegård, B. Svennerholm // J. Gen. Virol. – 1996. – Vol. 77, № 9. – P. 2097–2108.
141. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 β , and tumor necrosis factor alpha, interferon gamma in bacterial meningitis / S. Ohga, T. Aoki, K. Okada [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 70, № 2. – P. 123–125.

142. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and IgE in bacterial and viral meningitis / O. Perrella, C. Rescigno, D. Guarnaccia [et al.] // *Acta Neurol. (Napoli)*. – 1992. – Vol. 14, № 1. – P. 6–9.
143. Cerebrospinal fluid levels of IL-6 in patients with acute infections of the central nervous system / D. Torre, C. Zeroli, G. Ferraro [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1992. – № 24. – P. 787–791.
144. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis / C. C. Hsieh, J. H. Lu, S. J. Chen [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2009. – Vol. 25, № 4. – P. 461–465.
145. Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection / W. G. Glass, J. K. Lim, R. Cholera [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202, № 8. – P. 1087–1098.
146. Chonmaitree T. Bacteria and viruses induce production of interferon in the cerebrospinal fluid of children with acute meningitis: a study of 57 cases and review / T. Chonmaitree, S. Baron // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 1061–1065.
147. Chonmaitree T. Role of the virology laboratory in diagnosis and management of patients with central nervous system disease / T. Chonmaitree, C. D. Baldwin, H. L. Lucia // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1989. – Vol. 2, № 1. – P. 1–14.
148. Chow L. H. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury / L. H. Chow, K. W. Beisel, B. M. McManus // *Lab. Invest.* – 1992. – Vol. 66, № 1. – P. 24–31.
149. Chrousos G. P. Stress and disorders of the stress system / G. P. Chrousos // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5, № 7. – P. 374–381.
150. Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice / M. E. Pichichero, S. McLinn, H. A. Rotbart [et al.] // *Pediatrics*. – 1998. – Vol. 102, № 5. – P. 1126–1134.

151. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children / H. A. Rotbart, G. H. McCracken Jr., R. J. Whitley [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18, № 10. – P. 869–874.
152. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells / H. Okamura, H. Tsutsi, T. Komatsu [et al.] // *Nature*. – 1995. – Vol. 378, № 6552. – P. 88–91.
153. Conservation of amino acids in human rhinovirus 3C protease correlates with broad-spectrum antiviral activity of rupintrivir, a novel human rhinovirus 3C protease inhibitor / P. S. Dragovich, F. Maldonado, M. A. Brothers [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 2. – P. 619–626.
154. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon / L. Cervantes-Barragan, R. Züst, F. Weber [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 1131–1137.
155. Correlation of cerebrospinal fluid (CSF) cell counts and elevated CSF protein levels with enterovirus reverse transcription-PCR results in pediatric and adult patients / W. S. Mulford, R. S. Buller, M. Q. Arens [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 4199–4203.
156. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis / M. Holub, O. Beran, O. Džupová [et al.] // *Crit. Care*. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. R41. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness / I. E. Widmer, J. J. Puder, C. König [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 4579–4586.
158. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes / G. Cox // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 9. – P. 4719–4725.
159. Coxsackievirus B3 inhibits antigen presentation in vivo, exerting a profound and selective effect on the MHC class I pathway / C. C. Kembell, S. Harkins, J. K. Whitmire [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. e1000618.

160. Coxsackievirus B-3 myocarditis. Acute and chronic forms of the disease caused by different immunopathogenic mechanisms / R. Dörries, M. Herzum, J. Olszewski [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1987. – Vol. 128, № 3. – P. 455–463.
161. Coxsackievirus B3 producing fatal meningoencephalitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia / J. B. Cooper, W. R. Pratt, B. K. English [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* – 1983. – Vol. 137, № 1. – P. 82–83.
162. Coxsackievirus B3-induced myocarditis in MHC class II-deficient mice / C. Leipner, M. Borchers, I. Merkle [et al.] // *J. Hum. Virol.* – 1999. – Vol. 2, № 2. – P. 102–114.
163. Coxsackievirus B4 uses autophagy for replication after calpain activation in rat primary neurons / S. Y. Yoon, Y. E. Ha, J. E. Choi [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 23. – P. 11976–11978.
164. Cutting edge: cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease / S. Frisancho-Kiss, S. E. Davis, J. F. Nyland [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 11. – P. 6710–6714.
165. CXCL10 inhibits viral replication through recruitment of natural killer cells in coxsackievirus B3-induced myocarditis / J. Yuan, Z. Liu, T. Lim [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104, № 5. – P. 628–638.
166. CXCR3 mediates region-specific antiviral T cell trafficking within the central nervous system during West Nile virus encephalitis / B. Zhang, Y. K. Chan, B. Lu [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 4. – P. 2641–2649.
167. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis / M. Sato, K. Honzumi, M. Watanabe [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 1103–1107. Cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with echovirus type 4 meningitis / I. Dalal, S. Tzhori, E. Somekh [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 312–316.
169. Cytokine release from microglia: differential inhibition by pentoxifylline and dexamethasone / C. C. Chao, S. Hu, K. Close [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1993. – № 166. – P. 847–853.

170. Czura C. J. Autonomic neural regulation of immunity / C. J. Czura, K. J. Tracey // *J. Int. Med.* – 2005. – Vol. 257, № 2. – P. 156–166.
171. Dagan R. Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection / R. Dagan, J. A. Jenista, M. A. Menegus // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 113, № 6. – P. 975–978.
172. Daheshia M. Production of key molecules by ocular neutrophils early after herpetic infection of the cornea / M. Daheshia, S. Kanangat, B. T. Rouse // *Exp. Eye Res.* – 1998. – Vol. 67, № 6. – P. 619–624.
173. De Clercq E. Interferon: ten stories in one. A short review of some of the highlights in the history of an almost quinquagenarian / E. De Clercq // *Acta Microbiol Immunol Hung.* – 2005. – Vol. 52, № 3-4. – P. 273–289.
174. Degradation of Japanese encephalitis virus by neutrophils / S. Srivastava, N. Khanna, S. K. Saxena [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1999. – Vol. 80, № 1. – P. 17–24.
175. Detection of interleukin 1 beta but not tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis / O. Ramilo, M. M. Mustafa, J. Potter [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* – 1990. – Vol. 144. – P. 349–352.
176. Detection of transforming growth factor beta 1 mRNA in cerebrospinal fluid cells of patients with meningitis by non-radioactive in situ hybridization / L. M. Ossege, B. Voss, T. Wiethege [et al.] // *J. Neurol.* – 1994. – Vol. 242, № 1. – P. 14–19.
177. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak / M. H. Sawyer, D. Holland, N. Aintablian [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1994. – Vol. 13, № 3. – P. 177–182.
178. Dinarello C. A. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C. A. Dinarello // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103. – P. 11–24.

179. Direct visualization of antigen-specific CD8⁺ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus In vivo / M. F. Callan, L. Tan, N. Annels [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 187, № 9. – P. 1395–1402.
180. Divito S. A triple entente: virus, neurons, and CD8⁺ T cells maintain HSV-1 latency / S. Divito, T. L. Cherpes, R. L. Hendricks // *Immunol. Res.* – 2006. – Vol. 36, № 1–3. – P. 119–126.
181. Dörries R. Specificity of IgM antibodies in acute human coxsackievirus B infections, analysed by indirect solid phase enzyme immunoassay and immunoblot technique / R. Dörries, V. ter Meulen // *J. Gen. Virol.* – 1983. – Vol. 64, Pt. 1. – P. 159–167.
182. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis / M. J. Abzug, G. Cloud, J. Bradley [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 335–341.
183. Dunn A. J. Cytokine activation of the HPA axis / A. J. Dunn // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2000. – Vol. 917. – P. 608–617.
184. Echovirus 30 Induced Neuronal Cell Death through TRIO-RhoA Signaling Activation / J.-W. Lee, S.-G. Yeo, B.-H. Kang et. al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346726/>. Accessed December 1, 2012.
185. Echovirus infection causes rapid loss-of-function and cell death in human dendritic cells / M. Kramer, B. M. Schulte, L. W. J. Toonen [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 1507–1518.
186. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial / I. Roberts, D. Yates, P. Sandercock [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9442. – P. 1321–1328.
187. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials / F. G. Hayden, D. T. Herrington, T. L. Coats [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36, № 12. – P. 1523–1532.

188. Eicosanoid production by rat cerebral endothelial cells: stimulation by lipopolysaccharide, interleukin-1 and interleukin-6 / H. E. de Vries, K. H. Hoogendoorn, J. van Dijk [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1995. – Vol. 59, № 1–2. – P. 1–8.
189. Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system / F. A. Houssiau, K. Bukasa, C. J. Sindic [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1988. – Vol. 71, № 2. – P. 320–323.
190. Ellis T. N. Murine polymorphonuclear neutrophils produce interferon- γ in response to pulmonary infection with *Nocardia asteroides* / T. N. Ellis, B. L. Beaman // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol. 72, № 2. – P. 373–381.
191. Encephalitis during interferon beta-1a treatment in a child with optic neuritis. / A. Soysal, P. Dogan, B. Yuksel [et. al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74, № 5. – P. 435–436.
192. Engelhardt B. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms / B. Engelhardt, R. M. Ransohoff // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26, № 9. – P. 485–495.
193. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children / K.W. Yun, E.H. Choi, D.S. Cheon [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2012. – Vol. 97, № 10. – P. 874–878.
194. Enterovirus meningitis in adults / H. A. Rotbart, P. J. Brennan, K. H. Fife [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 896–898.
195. Epidemiologic, clinical, and laboratory features of Coxsackie B1-B5 infections in the United States, 1970–79 / M. Moore, M. H. Kaplan, J. McPhee [et. al.] // *Public Health Rep.* – 1984. – Vol. 99, № 5. – P. 515–522.
196. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis / E. J. McMahon, S. L. Bailey, C. V. Castenada [et al.] // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 335–339.
197. Evidence for T-cell involvement during the acute phase of echo virus meningitis / F. Lucht, G. Cordier, B. Pozzetto [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1992. – Vol. 38, № 2. – P. 92–96.

198. Exposure of tumor necrosis factor-alpha to luminal membrane of bovine brain capillary endothelial cells cocultured with astrocytes induces a delayed increase of permeability and cytoplasmic stress fiber formation of actin / M. A. Deli, L. Descamps, M. P. Dehouck [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 717–726.
199. Expression of perforin in infiltrating cells in murine hearts with acute myocarditis caused by coxsackievirus B3 / Y. Seko, Y. Shinkai, A. Kawasaki [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84, № 2. – P. 788–795.
200. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients / T. L. Sorensen, M. Tani, J. Jensen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – № 103. – P. 807–815.
201. Expression of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta 1 in cerebrospinal fluid cells in meningitis / L. M. Ossege, E. Sindern, B. Voss [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1996. – Vol. 144, № 1–2. – P. 1–13.
202. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man / C. MacLennan, G. Dunn, A. P. Huissoon [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 1509–1513.
203. Ferencík M. Is the immune system our sixth sense? Relation between the immune and neuroendocrine systems / M. Ferencík, V. Stvrtinová // *Bratisl. Lek. Listy.* – 1997. – Vol. 98, № 4. – P. 187–198.
204. Finke D. CD4⁺ T cells are essential in overcoming experimental murine measles encephalitis / D. Finke, U. G. Liebert // *Immunology.* – 1994. – Vol. 83, № 2. – P. 184–189.
205. First epidemic of echovirus 16 meningitis in Cuba / L. Sarmiento, P. Mas, A. Goyenechea [et. al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 887–889.
206. Fishman R. A. Steroids in the treatment of brain edema / R. A. Fishman // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 306, № 6. – P. 359–360.
207. Fleischmann J. Opsonic activity of MCP-1 and MCP-2, cationic peptides from rabbit alveolar macrophages / J. Fleischmann, M. E. Selsted, R. I. Lehrer // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 3, № 3. – P. 233–242.

208. Flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid specimens / F. E. Craig, N. P. Ohori, T. S. Gorrill [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 135, № 1. – P. 22–34.
209. Gamma interferon is a major mediator of antiviral defense in experimental measles virus-induced encephalitis / D. Finke, U. G. Brinckmann, V. ter Meulen [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69, № 9. – P. 5469–5474.
210. Gans J. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis / J. de Gans, D. van de Beek // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 20. – P. 1549–1556.
211. Geller T. J. A case of protracted coxsackie virus meningoencephalitis in a marginally immunodeficient child treated successfully with intravenous immunoglobulin / T. J. Geller, D. Condie // *J. Neurol. Sci.* – 1995. – Vol. 129, № 2. – P. 131–133.
212. Glial expression of interleukin-18 and its receptor after excitotoxic damage in the mouse hippocampus / G.S. Jeon, S.K. Park, S.W. Park [et. al.] // *Neurochem. Res.* — 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 179-184.
213. Glucocorticoid pretreatment induces cytokine overexpression and nuclear factor-kappaB activation in macrophages / G. P. Smyth, P. P. Stapleton, T. A. Freeman [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2004. – Vol. 116, № 2. – P. 253–261.
214. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man / A. E. Barber, S. M. Coyle, M. A. Marano [et al.] // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 150, № 5. – P. 1999–2006.
215. Glucocorticoids accelerate anti-T cell receptor-induced T cell growth / G. J. Wieggers, M. S. Labeur, I. E. Stec [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155, № 4. – P. 1893–1902.
216. Glucocorticoids induce basophil apoptosis / C. Yoshimura, M. Miyamasu, H. Nagase [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108, № 2. – P. 215–220.
217. Godeny E. K. Involvement of natural killer cells in coxsackievirus B3-induced murine myocarditis / E. K. Godeny, C. J. Gauntt // *J. Immunol.* – 1986. – Vol. 137, № 5. – P. 1695–1702.

218. Godeny E. K. Murine natural killer cells limit coxsackievirus B3 replication / E. K. Godeny, C. J. Gauntt // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139, № 3. – P. 913–918.
219. Gonzalez-Scarano F. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases / F. Gonzalez-Scarano, G. Baltuch // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1999. – № 22. – P. 219–240.
220. Good R. A. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature / R. A. Good, S. J. Zak // *Pediatrics.* – 1956. – Vol. 18, № 1. – P. 109–149.
221. Gordon S. Macrophage activation and differentiation / S. Gordon // *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* – 1986. – Vol. 137C, № 2. – P. 197–200.
222. Griffin D. E. Immune responses to RNA-virus infections of the CNS / D. E. Griffin // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – № 3. – P. 493–502.
223. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer, A. Bartos, R. Egg [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13, № 9. – P. 913–922.
224. Gutterman J. U. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha / J. U. Gutterman // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1994. – Vol. 91, № 4. – P. 1198–1205.
225. Hägg E. Persistent hypothalamic-pituitary insufficiency following acute meningoencephalitis. A report of two cases / E. Hägg, L. Aström, L. Steen // *Acta Med. Scand.* – 1978. – Vol. 203, № 3. – P. 231–235.
226. Handa S. Concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8 and TNF-alpha in cerebrospinal fluid from children with septic or aseptic meningitis / S. Handa // *Kurume Med. J.* – 1992. – Vol. 39, № 4. – P. 257–265.
227. Hashimoto I. Myocardial changes after infection with Coxsackie virus B3 in nude mice / I. Hashimoto, T. Komatsu // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1978. – Vol. 59, № 1. – P. 13–20.
228. Haslam R. H. Selective hypopituitarism following tuberculous meningitis / R. H. Haslam, W. W. Winternitz, J. Howieson // *Am. J. Dis. Child.* – 1969. – Vol. 118, № 6. – P. 903–908.

229. Häusler M. Flow cytometric cerebrospinal fluid analysis in children / M. Häusler, B. Sellhaus, K. Schweizer // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – № 199. – P. 667–675.
230. Hawkins B. T. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease / B. T. Hawkins, T. P. Davis // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – № 57. — P. 173–185.
231. Hertel N. T. Coxsackie B3 virus encephalitis in a patient with agammaglobulinemia / N. T. Hertel, F. K. Pedersen, C. Heilmann // *Eur. J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 148, № 7. – P. 642–643.
232. Hickey W. F. T-lymphocyte entry into the central nervous system / W. F. Hickey, B. L. Hsu, H. Kimura // *J. Neurosci. Res.* – 1991. – Vol. 28, № 2. – P. 254–260.
233. Highly active interferon in the combined treatment of patients with meningoencephalitis / E. K. Trinus, A. F. Frolov, L. V. Muravskaia [et al.] // *Vrach Delo.* – 1990. – № 1. – P. 112–114.
234. High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and non-bacterial meningitis / P. Chavanet, B. Bonnote, M. Giuguet [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – № 166. – P. 428–431.
235. Holub M. Lymphocyte subset numbers in cerebrospinal fluid: comparison of tick-borne encephalitis and neuroborreliosis / M. Holub, Z. Kluckova, O. Beran // *Acta Neurol. Scand.* – 2002. – № 106. – P. 302–308.
236. Huber J. D. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier / J. D. Huber, R. D. Egleton, T. P. Davis // *Trends Neurosci.* – 2001. – Vol. 24, № 12. – P. 719–725.
237. Huber S. A. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3 / S. A. Huber, B. Pfaeffle // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 68, № 8. – P. 5126–5132.
238. Human cardiac inflammatory responses triggered by Coxsackie B viruses are mainly Toll-like receptor (TLR) 8-dependent / K. Triantafilou, G. Orthopoulos, E. Vakakis [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2005. – Vol. 7, № 8. – P. 1117–1126.

239. Human cerebrospinal fluid central memory CD4⁺ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin / P. Kivisäkk, D. J. Mahad, M. K. Callahan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – Vol. 100, № 14. – P. 8389–8394.
240. Human cerebrospinal fluid contains CD4⁺ memory T cells expressing gut- or skin-specific trafficking determinants: relevance for immunotherapy / P. Kivisäkk, B. Tucky, T. Wei [et al.] // *BMC Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 14.
241. Human effector and memory CD8⁺ T cell responses to smallpox and yellow fever vaccines / J. D. Miller, R. G. van der Most, R. S. Akondy [et al.] // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 710–722.
242. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study / M. H. Ooi, S. C. Wong, Y. Podin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 646–656.
243. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism / W.A. Banks, L. Ortiz, S.R. Plotkin, [et. al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1991. – Vol. 259, № 3. –P. 988-996.
244. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the central nervous system: an evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid / P. Gallo, K. Frei, C. Rordorf [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1989. – Vol. 23, № 2. – P. 109–116.
245. Hypophysial tuberculoma with hypopituitarism / M. H. Brooks, J. S. Dumlao, D. Bronsky [et al.] // *Am. J. Med.* – 1973. – Vol. 54, № 6. – P. 777–781.
246. Hypothalamic pituitary abnormalities in tubercular meningitis at the time of diagnosis / D. K. Dhanwal, A. Vyas, A. Sharma [et al.] // *Pituitary.* – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 304–310.
247. Hypothalamic pituitary dysfunction in acute nonmycobacterial infections of central nervous system / D. Dhanwal, A. Vyas, S. Kumar [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 15, Suppl. 7. – P. S233–S237.

248. Hypothalamic–pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system / S. Schaefer, N. Boegershausen, S. Meyer [et al.] / *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 1. – P. 3–9.
249. Ickenstein G. W. Virus encephalitis with symptomatic Parkinson syndrome, diabetes insipidus and panhypopituitarism / G. W. Ickenstein, J. M. Klotz, H. D. Langohr // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 67, № 10. – P. 476–481.
250. Identification of HLA-A*01- and HLA-A*02-restricted CD8+ T-cell epitopes shared among group B enteroviruses / A. O. Weinzierl, D. Rudolf, D. Maurer [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2008. – Vol. 89, № 9. – P. 2090–2097.
251. IFN-gamma production dominates the early human natural killer cell response to Cocksackievirus infection / M. H. Hühn, M. Hultcrantz, K. Lind [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 426–436.
252. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication / D. Fairweather, S. Yunsung, S. Frisancho [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170, № 9. – P. 4731–4737.
253. Immune reactivity in the nervous system: modulation of T-lymphocyte activation by glial cells / H. Wekerle, D. Sun, R. L. Oropeza-Wekerle [et al.] // *J. Exp. Biol.* – 1987. – Vol. 132. – P. 43–57.
254. Immunohistological analysis of T lymphocyte subsets in the central nervous system in chronic progressive multiple sclerosis / J. Booss, M. M. Esiri, W. W. Tourtellotte [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1983. – Vol. 62, № 1–3. – P. 219–232.
255. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis / C. Archimbaud, M. Chambon, J. L. Bailly [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 1. – P. 42–48.
256. Increased adhesion molecule and chemokine receptor expression on CD8+ T cells trafficking to cerebrospinal fluid in HIV-1 infection / B. L. Shacklett, C. A. Cox, D. T. Wilkens [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – № 189. – P. 2202–2212.

257. Induction of interferon-gamma inducing factor in the adrenal cortex / B. Conti, J.W. Jahng, C. Tinti [et. al.] // J. Biol. Chem.– 1997. – Vol. 272, № 4. – P. 2035-2037.
258. Innate (inherent) control of brain infection, brain inflammation and brain repair: the role of microglia, astrocytes, «protective» glial stem cells and stromal endodermal cells / M. Hauwel, E. Furon, C. Canova [et al.] // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 220–233.
259. Interferon-gamma and cortisol levels in cerebrospinal fluid and its relationship to the etiology of aseptic meningoencephalitis / M. Holub, O. Beran, Z. Lacinová [et al.] // Prague Med Rep. – 2006. – Vol. 107, № 3. – P. 343–353.
260. Interferon-gamma in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis / R. B. Tang, S. J. Chen, K. K. Wu [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 1997. – Vol. 59, № 4. – P. 248–253.
261. Interferons, interferon inducers, and interferon-ribavirin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice / P. Leyssen, C. Drosten, M. Paning [et. al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 777–782.
262. Interleukin 4 and interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease / K. Stoeck, M. Bodemer, B. Ciesielczyk [et al.] // Arch. Neurol. – 2005. – Vol. 62, № 10. – P. 1591–1594.
263. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2001. – Vol. 12. – P. 53–72.
264. Intrathecal synthesis of interleukin-10 (IL-10) in viral and inflammatory diseases of the central nervous system / P. Gallo, S. Sivieri, L. Rinaldi [et al.] // J. Neurol. Sci. – 1994. – Vol. 126, № 1. – P. 49–53.
265. Investigation of enterovirus in cases of aseptic meningitis syndrome of Belém, PA / L. M. Lmarão, Mde L. Gomes, L. L. Ferreira [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2005. – Vol. 38, № 5. – P. 391–395.

266. Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: a pilot study / F. Tanriverdi, E. Alp, H. Demiraslan [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 489–491.
267. Ishihara K. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease / K. Ishihara, T. Hirano // *Cytokine & Growth Factor Rev.* – 2002. – Vol. 13, № 4–5. – P. 357–368.
268. Janardhan K. S. Neutrophil depletion inhibits early and late monocyte/macrophage increase in lung inflammation / K. S. Janardhan, S. K. Sandhu, B. Singh // *Front Biosci.* – 2006. – № 11. – P. 1569–1576.
269. Jander S. Interleukin-18 expression after focal ischemia of the rat brain: association with the late-stage inflammatory response / S. Jander, M. Schroeter, G. Stoll // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 62–70.
270. Japanese Encephalitis Virus infection induces IL-18 and IL-1beta in microglia and astrocytes: correlation with in vitro cytokine responsiveness of glial cells and subsequent neuronal death / S. Das, M.K. Mishra, J. Ghosh [et. al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2008. – Vol. 195, № 1–2. – P. 60–72.
271. Jenista J. A. Epidemiology of neonatal enterovirus infection / J. A. Jenista, K. R. Powell, M. A. Menegus // *J. Pediatr.* – 1984. – № 104. – P. 685–690.
272. Jenista J. A. Neonatal enterovirus infection / J. A. Jenista, M. A. Menegus // *Indian J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 55, № 2. – P. 191–196.
273. Johnson N. The immune response to rabies virus infection and vaccination / N. Johnson, A. F. Cunningham, A. R. Fooks // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 23. – P. 3896–3901.
274. Kapcala L. P. The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress / L. P. Kapcala, T. Chautard, R. L. Eskay // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 419–437.
275. Kemball C. C. Enumeration and functional evaluation of virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in lymphoid and peripheral sites of coxsackievirus B3 infec-

- tion / C. C. Kemball, S. Harkins, J. L. Whitton // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 9. – P. 4331–4342.
276. Kirkpatrick C. J. Interaction between enteroviruses and human endothelial cells in vitro. Alterations in the physical properties of endothelial cell plasma membrane and adhesion of human granulocytes / C. J. Kirkpatrick, B. D. Bültmann, H. Gruler // *Am. J. Pathol.* – 1985. – Vol. 118, № 1. – P. 15–25.
277. Kleine T. O. Flow cytometry of cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytes: alterations of blood/CSF ratios of lymphocyte subsets in inflammation disorders of human central nervous system (CNS) / T. O. Kleine, J. Albrecht, P. Zofel // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1999. – № 37. – P. 231–241.
278. Kraus J. CD45RA+ICAM-3+ lymphocytes in cerebrospinal fluid and blood a markers of disease activity in patients with multiple sclerosis/ J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt // *Acta. Neurol. Scand.* – 2000. – № 102. – P. 326–332.
279. Krueger R. E. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent / R. E. Krueger, G. D. Mayer // *Science.* – 1970. – Vol. 169, № 3951. – P. 1213–1214.
280. Kundig T. T cell-dependent IFN-gamma exerts an antiviral effect in the central nervous system but not in peripheral solid organs / T. Kundig, H. Hengartner, R. Zinkernagel // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 150, № 6. – P. 2316–2321.
281. Kupari M. Post-encephalitic hypothalamic-pituitary insufficiency / M. Kupari, R. Pelkonen, V. Valtonen // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* – 1980. – Vol. 94, № 4. – P. 433–438.
282. Laferon in the treatment of meningoencephalitis / A. A. Rudenko, L. V. Muravskaia, E. K. Trinus [et. al.] // *Lik. Sprava.* – 1995. – № 3-4. – P. 109–112.
283. Lane T. E. Functional diversity of chemokines and chemokine receptors in response to viral infection of the central nervous system / T. E. Lane, J. L. Hardison, K. B. Walsh // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – № 303. – P. 1–27.
284. Larsen C. S. Determination of interleukin-2 (IL-2) and soluble IL-2 receptors (S-IL-2R) in serum and cerebrospinal fluid does not discriminate purulent and

- aseptic meningitis / C. S. Larsen, M. Bjerager // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1990. – № 22. – P. 327–331.
285. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury / S. Lehnardt // *Glia*. – 2010. – Vol. 58, № 3. – P. 253–263.
286. Liles W. C. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils / W. C. Liles, D. C. Dale, S. J. Klebanoff // *Blood*. – 1995. – Vol. 86, № 8. – P. 3181–3188.
287. Long-term excretion of vaccine-derived poliovirus by a healthy child / J. Martin, K. Odoom, G. Tuite [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 24. – P. 13839–13847.
288. Meningoencephalitis complicated by pituitary insufficiency and a spontaneously resolving suprasellar mass / K. Jew, V. Piziak, P. F. Gilliland [et al.] // *Neurosurgery*. – 1984. – Vol. 14, № 5. – P. 567–569.
289. Modlin J. F. Perinatal transmission of coxsackievirus B3 in mice / J. F. Modlin, M. Bowman // *J. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 156, № 1. – P. 21–25.
290. Modulation of blood-brain barrier permeability by tumor necrosis factor and antibody to tumor necrosis factor in the rat / K. S. Kim, C. A. Wass, A. S. Cross [et al.] // *Lymphokine Cytokine Res.* – 1992. – Vol. 11, № 6. – P. 293–298.
291. Mohseni M.M. Viral Meningitis: Which Patients Can Be Discharged from the Emergency Department? / M.M. Mohseni, J.A. Wilde // *The Journal of emergency medicine*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P.1181-1187
292. Molecular typing of enteroviruses: current status and future requirements / P. Muir, U. Kämmerer, K. Korn [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 202–227.
293. Monocyte retention and migration in pulmonary inflammation. Requirement for neutrophils / D. E. Doherty, G. P. Downey, G. S. Worthen [et al.] // *Lab. Invest.* – 1988. – № 59. – P. 200–213.

294. Mononuclear cell types in cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis. Quantitation by immunoenzyme microassay with panel of monoclonal antibodies / S. Fredrikson, J. Ernerudh, T. Olsson [et al.] // Arch. Neurol. – 1989. – Vol. 46, № 4. – P. 372–375.
295. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients / T. Matsubara, T. Matsuoka, K. Katayama [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 471–474.
296. Mouse hepatitis virus-specific cytotoxic T lymphocytes protect from lethal infection without eliminating virus from the central nervous system / S. A. Stohlman, C. C. Bergmann, R. C. van der Veen [et al.] // J. Virol. – 1995. – Vol. 69, № 2. – P. 684–694.
297. Muir P. Enterovirus infections of the central nervous system / P. Muir, A. M. van Loon // Intervirology. – 1997. – № 2–3. – P. 153–166.
298. Munck A. Glucocorticoids and stress: permissive and suppressive actions / A. Munck, A. Náray-Fejes-Tóth // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 746. – P. 115–130; discussion P. 131–133.
299. Munck A. The ups and downs of glucocorticoid physiology. Permissive and suppressive effects revisited / A. Munck, A. Náray-Fejes-Tóth // Mol. Cell. Endocrinol. – 1992. – Vol. 90, № 1. – P. 1–4.
300. Naive and memory CD4⁺ T-cells in the cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination and enteroviral meningitis/ S. Ž. Lepej, G. Tešović, S. L. Sternak [et al.] // Immunol. Invest. – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 321–335.
301. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin / M. J. Abzug, H. L. Keyserling, M. L. Lee [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20, № 5. – P. 1201–1206.
302. Neuronal CXCL10 directs CD8⁺ T-cell recruitment and control of West Nile virus encephalitis / R. S. Klein, E. Lin, B. Zhang [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 17. – P. 11457–11466.

303. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages / O. Soehnlein, E. Kenne, P. Rotzius [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 151, № 1. – P. 139–145.
304. Neutrophils promote mononuclear cell infiltration during viral-induced encephalitis / J. Zhou, S. A. Stohlman, D. R. Hinton [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170, № 6. – P. 3331–3336.
305. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects / V. Witko-Sarsat, P. Rieu, B. Descamps-Latscha [et al.] // Lab. Invest. – 2000. – № 80. – P. 617–653.
306. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71 / T. C. Chen, H. Y. Chang, P. F. Lin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 2740–2747.
307. Nucleotide variation in Sabin type 2 poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis / G. Buttinelli, V. Donati, S. Fiore [et al.] // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84. – P. 1215–1221.
308. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation / L. Osborn // Cell. – 1990. – Vol. 62, № 1. – P. 3–6.
309. Pachter J. S. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / J. S. Pachter, H. E. de Vries, Z. Fabry // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 62, № 6. – P. 593–604.
310. Pallansch M. A. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses / M. A. Pallansch, R. P. Roos // Fields Virology, 4th edn. / D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin [et al.], editors. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 723–775.
311. Panhypopituitarism after cured tuberculous meningitis / V. K. Summers, L. J. Hipkin, R. Osborne Hughes [et al.] // Br. Med. J. – 1968. – Vol. 1, № 5588. – P. 359.
312. Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient / T. A. Pappa, A. G. Vagenakis, M. Alevizaki // Eur. J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 212–220.

313. Phenotypic analysis of the inflammatory exudate in murine lymphocytic choriomeningitis / R. Ceredig, J. E. Allan, Z. Tabi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1987. – Vol. 165, № 6. – P. 1539–1551.
314. Pichlmair A. Innate recognition of viruses / A. Pichlmair, C. Reis e Sousa // *Immunity.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 370–383.
315. Pituitary insufficiency after infectious meningitis: a prospective study / A. Tsiakalos, I. D. Xynos, N. V. Sipsas [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 3277–3281.
316. Plasma cell pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with West Nile virus encephalitis / P. J. Carson, T. Steidler, R. Patron [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. e12–e15.
317. Platsoucas C. D. Human autoimmune diseases are specific antigen-driven T-cell diseases: identification of the antigens / C. D. Platsoucas, E. L. Oleszak // *Immunol. Res.* – 2007. – Vol. 38, № 1–3. – P. 359–372.
318. Post-herpes encephalitic anterior pituitary insufficiency with hypothermia and hypotension / D. L. Vesely, P. Mastrandrea, C. Samson [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 320, № 4. – P. 273–277.
319. Potential use of antiviral agents in polio eradication / A. M. De Palma, G. Pürstinger, E. Wimmer [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 545–551.
320. Prayson R. A. Cerebrospinal fluid cytology: an 11 year experience with 5951 specimens / R. A. Prayson, D. F. Fischler // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1998. – № 122. – P. 47–51.
321. Pretreatment with glucocorticoids enhances T-cell effector function: possible implication for immune rebound accompanying glucocorticoid withdrawal / W. Y. Almawi, D. A. Hess, J. W. Assi [et al.] // *Cell Transplant.* – 1999. – Vol. 8, № 6. – P. 637–647.
322. Prinz M. Murine microglial cells produce and respond to interleukin-18 / M. Prinz, U.K. Hanisch // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 5. – P. 2215–2218.

323. Racaniello V. R. Picornaviridae: the viruses and their replication / V. R. Racaniello // Fields Virology, 4th edn. / D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin [et al.], editors. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 685–723.
324. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor / V. J. Quagliarello, B. Wispelwey, W. J. Long [et al.] // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87, № 4. – P. 1360–1366.
325. Recombinant human tumor necrosis factor alpha constricts pial arterioles and increases blood-brain barrier permeability in newborn piglets / P. Megyeri, C. S. Abrahám, P. Temesvári [et al.] // Neurosci. Lett. – 1992. – Vol. 148, № 1–2. – P. 137–140.
326. Relationship of interleukin-8 and colony-stimulating factors to neutrophil migration in aseptic meningitis / T. Yokoyama, M. Oda, S. Ogura [et al.] // Acta Paediatr. – 1996. – № 85. – P. 303–307.
327. Roberts R. L. Antiviral properties of neonatal and adult human neutrophils / R. L. Roberts, B. J. Ank, E. R. Stiehm // Pediatr. Res. – 1994. – Vol. 36, № 6. – P. 792–798.
328. Role of chemokines and formyl peptides in pneumococcal pneumonia-induced monocyte/macrophage recruitment / I. Fillion, N. Ouellet, M. Simard [et al.] // J. Immunol. – 2001. – № 166. – P. 7353–7361.
329. Rotbart H. A. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril / H. A. Rotbart, A. D. Webster // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32, № 2. – P. 228–235.
330. Rotbart H. A. Viral meningitis / H. A. Rotbart // Semin. Neurol. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 277–292.
331. Samuel M. A. Alpha/beta interferon protects against lethal West Nile virus infection by restricting cellular tropism and enhancing neuronal survival / M. A. Samuel, M. S. Diamond // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 21. – P. 13350–13361.

332. Samuel M. A. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion / M. A. Samuel, M. S. Diamond // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 19. – P. 9349–9360.
333. Sapolsky R. M. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions / R. M. Sapolsky, L. M. Romero, A. U. Munck // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 55–89.
334. Saunders N. R. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain / N. R. Saunders, M. D. Habgood, K. M. Dziegielewska // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26, № 2. – P. 85–91.
335. Schönhofer-Merl S. RNA interference to treat enteroviral disease: current status and clinical perspectives / S. Schönhofer-Merl, R. Wessely // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 550–564.
336. Sedwick J. D. The immune system response to viral infection of the CNS / J. D. Sedwick, R. Dorries // *Neurosciences.* – 1991. – № 3. – P. 93.
337. Selective inhibitors of picornavirus replication / A. M. De Palma, I. Vliegen, E. De Clercq [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 823–884.
338. Shtrichman R. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity / R. Shtrichman, C. E. Samuel // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4, № 3. – P. 251–259.
339. Singhi S. C. Serum cortisol levels in children with acute bacterial and aseptic meningitis / S. C. Singhi, A. Bansal // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 74–78.
340. Single-dose pharmacokinetics of a pleconaril (VP63843) oral solution in children and adolescents. Pediatric Pharmacology Research Unit Network / G. L. Kearns, S. M. Abdel-Rahman, L. P. James [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 634–638.
341. Stout R. D. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments / R. D. Stout, J. Suttles // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – № 76. – P. 509–513.

342. Stratakis C. A. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system / C. A. Stratakis, G. P. Chrousos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 1–18.
343. Stringfellow D. A. Tilorone hydrochloride: an oral interferon-inducing agent / D. A. Stringfellow, L. A. Glasgow // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1972. – Vol. 2, № 2. – P. 73–78.
344. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitors. 4. Incorporation of P1 lactam moieties as L-glutamine replacements / P. S. Dragovich, T. J. Prins, R. Zhou [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, № 7. – P. 1213–1224.
345. Subira D. Flow cytometry and the study of central nervous disease in patients with acute leukaemia / D. Subira, S. Castanon, A. Roman // *Brit. J. Haematol.* – 2001. – № 112. – P. 381–384.
346. Successful treatment of Echovirus 27 meningoencephalitis in agammaglobulinaemia with intraventricular infection of gammaglobulin. A case report / F. Mellouli, Z. Arrouji, M. Debre [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 130–133.
347. Szychowska Z. The thyroid function in children with viral meningitis / Z. Szychowska, W. Kucharska // *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 13–17.
348. T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribroid plate and the nasal mucosa / J. Goldmann, E. Kwidzinski, C. Brandt [et. al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80, № 4. – P. 797–801.
349. Tabata N. T cell subsets in peripheral blood and cerebrospinal fluid from children with aseptic meningitis / N. Tabata, K. Oitani, K. Morita // *Acta Pediatr. Jpn.* – 1994. – № 36. – P. 632–636.
350. Takeuchi O. MDA5/RIG-I and virus recognition / O. Takeuchi, S. Akira // *Curr. Opin. Immunol.* – 2008. – Vol. 20, № 1. – P. 17–22.

351. Taylor J. L. Recent advances in interferon research: molecular mechanisms of regulation, action, and virus circumvention / J. L. Taylor, S. E. Grossberg // *Virus Res.* – 1990. – № 15. – P. 1–26.
352. The activity of enviroxime against rhinovirus infection in man / R. Phillpotts, D. DeLong, J. Wallace [et al.] // *The Lancet.* – 1981. – Vol. 317, № 8234. – P. 1342–1344.
353. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani [et al.] // *Trends Immunol.* – 2004. – № 25. – P. 677–686.
354. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses / C. P. Simmons, G. E. Thwaites, N. T. H. Quyen [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, № 1. – P. 579–590.
355. The combined inactivation of tumor necrosis factor and interleukin-6 prevents induction of the major acute phase proteins by endotoxin / M. Bopst, C. Haas, B. Car [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28, № 12. – P. 4130–4137.
356. The effect of interleukin-10 on meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis / M. M. París, S. M. Hickey, M. Trujillo [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176, № 5. – P. 1239–1246.
357. The neutrophil as a cellular source of chemokines / P. Scapini, J. A. Lapinet-Vera, S. Gasperini [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 177. – P. 195–203.
358. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children / A. Ishiguro, Y. Suzuki, Y. Inaba [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 109. – P. 426–430.
359. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions / B. S. McEwen, C. A. Biron, K. W. Brunson [et al.] // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 1997. – Vol. 23, № 1–2. – P. 79–133.

360. The role of CD8+ T lymphocytes in coxsackievirus B3-induced myocarditis / A. Henke, S. Huber, A. Stelzner [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69, № 11. – P. 6720–6728.
361. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis / K. Saukkonen, S. Sande, C. Cioffe [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1990. – Vol. 171, № 2. – P. 439–448.
362. The role of polymorphonuclear leukocyte infiltration in herpes simplex virus infection of murine skin / D. Watanabe, A. Adachi, Y. Tomita [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 1999. – Vol. 291, № 1. – P. 28–36.
363. The severity of murray valley encephalitis in mice is linked to neutrophil infiltration and inducible nitric oxide synthase activity in the central nervous system / D. M. Andrews, V. B. Matthews, L. M. Sammels [et al.] // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, № 10. – P. 8781–8790.
364. The therapeutic efficacy of reafteron in meningoencephalitis / A. F. Frolov, E. K. Trinus, L.V. Muravskaia [et al.] // *Lik. Sprava.* – 1993. – № 5-6. – P. 95–98.
365. Therapeutic effect of anti-macrophage inflammatory protein 2 antibody on influenza virus-induced pneumonia in mice / S. Sakai, H. Kawamata, N. Mantani [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74, № 5. – P. 2472–2476.
366. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis / T. Wang, T. Town, L. Alexopoulou [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 12. – P. 1366–1373.
367. Tomazič J. Flow cytometric analysis of lymphocytes in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis / J. Tomazič, A. Ihan // *Acta Neurol. Scand.* – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 29–33.
368. Topical enviroxime against rhinovirus infection / R. A. Levandowski, C. T. Pachucki, M. Rubenis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1982. – Vol. 22, № 6. – P. 1004–1007.
369. Treatment intensification has no effect on the HIV-1 central nervous system infection in patients on suppressive antiretroviral therapy / A. Yilmaz, C. Ver-

- hofstede, A. D'Avolio [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 590–596.
370. Tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral, meningitis. Evaluation in murine model infections and patients / T. P. Leist, K. Frei, S. Kam-Hansen [et al.] // J. Exp. Med. – 1988. – Vol. 167, № 5. – P. 1743–1748.
371. Tumor necrosis factor in mediating experimental *Haemophilus influenzae* type B meningitis / M. M. Mustafa, O. Ramilo, K. D. Olsen [et al.] // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 84, № 4. – P. 1253–1259.
372. Type I interferon response in the central nervous system / S. Paul, C. Ricour, C. Sommereyns [et al.] // Biochimie. – 2007. – Vol. 89, № 6–7. – P. 770–778.
373. Type I interferons are essential in controlling neurotropic coronavirus infection irrespective of functional CD8 T cells / D. D. C. Ireland, S. A. Stohlman, D. R. Hinton [et al.] // J. Virol. – 2008. – Vol. 82, № 1. – P. 300–310.
374. Utsunomiya I. Sequential appearance of IL-1 and IL-6 activities in rat carrageenin-induced pleurisy / I. Utsunomiya, S. Nagai, S. Oh-ishi // J. Immunol. – 1991. – Vol. 147, № 6. – P. 1803–1809.
375. Vella C. Coxsackievirus B4 infection of the mouse pancreas: the role of natural killer cells in the control of virus replication and resistance to infection / C. Vella, H. Festenstein // J. Gen. Virol. – 1992. – Vol. 73, № 6. – P. 1379–1386.
376. Virus-specific and bystander CD8 T cells recruited during virus-induced encephalomyelitis / A. M. Chen, N. Khanna, S. A. Stohlman [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 8. – P. 4700–4708.
377. Wahid R. Dendritic cells and macrophages are productively infected by poliovirus / R. Wahid, M. J. Cannon, M. Chow // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 1. – P. 401–409.
378. Wahid R. Virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ cytotoxic T-cell responses and long-term T-cell memory in individuals vaccinated against polio / R. Wahid, M. J. Cannon, M. Chow // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 10. – P. 5988–5995.

379. Wang S. Z. The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection / S. Z. Wang, K. D. Forsyth // *Respirology*. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 1–10.
380. Ward C. D. Determination of the poliovirus RNA polymerase error frequency at eight sites in the viral genome / C. D. Ward, J. B. Flanagan // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66, № 6. – P. 3784–3793.
381. Watkins L. R. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain / L. R. Watkins, S. F. Maier // *J. Int. Med.* – 2005. – Vol. 257, № 2. – P. 139–155.
382. Webster J. I. Neuroendocrine regulation of immunity / J. I. Webster, L. Tonelli, E. M. Sternberg // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – № 20. – P. 125–163.
383. Wieggers G. J. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance / G. J. Wieggers, J. M. Reul // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1998. – Vol. 19, № 8. – P. 317–321.
384. Wildin S. The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of viral meningitis / S. Wildin, T. Chonmaitree // *Am. J. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 141, № 4. – P. 454–457.
385. Wileman T. Aggresomes and autophagy generate sites for virus replication / T. Wileman // *Science*. – 2006. – Vol. 312, № 5775. – P. 875–878.
386. Wong C. Y. Generation of cytotoxic T lymphocytes during coxsackievirus B-3 infection: I. Model and viral specificity / C. Y. Wong, J. J. Woodruff, J. F. Woodruff // *J. Immunol.* – 1977. – Vol. 118, № 4. – P. 1159–1164.
387. Woodruff J. F. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease / J. F. Woodruff, J. J. Woodruff // *J. Immunol.* – 1974. – Vol. 113, № 6. – P. 1726–1734.
388. Woodruff J. F. Lack of correlation between neutralizing antibody production and suppression of coxsackievirus B-3 replication in target organs: evidence for involvement of mononuclear inflammatory cells in host defense / J. F. Woodruff // *J. Immunol.* – 1979. – Vol. 123, № 1. – P. 31–36.

389. Wyss-Coray T. Inflammation in neurodegenerative disease – a double-edged sword / T.Wyss-Coray, L.Mucke // Neuron. – 2002. –Vol. 35, № 3 – P. 419–432.