

На правах рукописи

БАЦКАЛЕВИЧ НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА
У ПОДРОСТКОВ С ЭНТЕРОВИРУСНЫМ МЕНИНГИТОМ**

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального учреждения «Городская клиническая больница №40», Муниципального учреждения «Клинико-диагностический центр» города Екатеринбурга

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виталий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зеленцова Вера Леонидовна

кандидат медицинских наук

Савинова Татьяна Леонидовна

Ведущее учреждение: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск.

Защита состоится «13» ноября 2009 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом - на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «11» октября 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции относится к тем заболеваниям, с которыми врач чаще сталкивается, чем ставит этот диагноз, что связано с повсеместным распространением, пантропизмом энтеровирусов и, следовательно, манифестацией данной инфекции в виде различных клинических вариантов с возможным поражением одного или нескольких органов и систем (Козлова С.Н., 1988; Ковтун О.П., 1997; Кожарская Г.В., 1998; Демина А.В., 2003; Михайлов Е.В., 2008; Brown B., 2003; Lee S.H., 2005).

На протяжении последних 40 лет зарегистрированы вспышки энтеровирусной инфекции в США, Австралии, Японии, Швеции, Болгарии, Канаде, Бразилии, Венгрии, КНР и многих других странах (Лашкевич В.А., 2004; МУ 3.1.1.2130-06; Khetsuriani N., 2006). С улучшением диагностических тестов стало известно, что от 80 до 92% всех асептических менингитов вызываются энтеровирусами (Лобзин Ю.В., 2001; Михайлов Е.В., 2008).

С одной стороны, как антигенный раздражитель, энтеровирус стимулирует развитие иммунной реактивности, с другой стороны, как внутриклеточный паразит, подавляет функциональную активность иммунокомпетентных клеток и превращает их в мишень для действия цитотоксических механизмов (Фомин В.В., 1991; Букринская А.Г., 1991; Игнатов П.Е., 2002).

Подростковый возраст, по напряженности процессов, протекающих в организме, занимает в онтогенезе второе место после периода новорожденности. Этот период характеризуется высокой активностью обменных процессов, усилением клеточной и тканевой дифференцировки, интенсификацией ростовых процессов, морфофункциональной перестройкой органов, наиболее значимых в метаболическом обеспечении организма: гипофиза, надпочечников, щитовидной железы [Кокolina В.Ф., 1998; Филиппов О.С., 2005; Чердниченко А.М., 2008] и т.д.

Асинхронность между иммунной и эндокринной системами у подростков является результатом перехода взаимодействия между ними на качественно новый уровень (Фарбер Д.А., 1988; Терещенко Е.В., 1991; Гуркин Ю.А., 2001; Левина Л.И., 2008). Морфологическая, вегетативная, функциональная и психологическая нестабильность организма подростка обуславливает уязвимость системы иммунитета в этот период. Неадекватное функционирование системы иммунитета в пубертатном периоде является основой возрастной устойчивости и подверженности организма к заболеваниям вирусной, бактериальной, паразитарной природы, а также различным иммунопатологическим реакциям (Терещенко Е.В., 1991; Сорокин О.В., 2007; Чердниченко А.М., 2008).

Изменение реактивности физиологических систем подростка к внешним воздействиям приводит к снижению функциональных и адаптационных возможностей организма. Это определяет необходимость прогнозировать состояние иммунной реактивности при различных инфекционных заболеваниях, требует выбора оптимальных условий наблюдения и адекватной терапии, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования: выявить клинические и иммунологические особенности энтеровирусного менингита у пациентов подросткового возраста и уточнить влияние стартовых показателей врожденного (натуральные киллеры) и адаптивного иммунитета (цитотоксические лимфоциты) на сроки санации ликвора.

Задачи исследования:

1. Представить клиническую характеристику энтеровирусного менингита у подростков. Сравнить клинику острого периода заболевания и стартовые показатели иммунитета у подростков, детей и взрослых больных.
2. Установить численность и особенности функционального состояния субпопуляций CD3⁺-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины (ИЛ2⁺, ИЛ4⁺, ИФН γ ⁺ и ФНО α ⁺) при энтеровирусном менингите у подростков.
3. Определить клиническое значение стартового уровня CD3⁺-клеток при энтеровирусном менингите у подростков.
4. Оценить влияние стартовых иммунологических показателей на сроки санации ликвора.

Научная повизна исследования. В отличие от ранее проведенных исследований (Козлова С.Н., 1988, Ковтун О.П., 1997, Кожарская Г.В., 1998, Хаманова Ю.Б., 2006) нами выявлены клинические и иммунологические особенности энтеровирусного менингита у пациентов подросткового возраста.

Установлено, что в острую стадию заболевания иммунологическое равновесие при энтеровирусном менингите у подростков осуществляется кооперацией фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета, что отражено в связях между уровнем, уровнем NK-клеток и фагоцитарной активностью моноцитов, между уровнем моноцитов и цитотоксических лимфоцитов.

Выявлена зависимость клинических симптомов острого периода от уровня субпопуляций CD3⁺-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины (ФНО α ⁺, ИЛ2⁺, ИФН γ ⁺), которые контактным путем воздействовали на эндотелиальные клетки. Установлено, что повышение уровня лимфоцитов, содержащих TNF α ⁺ и ИЛ2⁺ в острую стадию болезни, связано с симптомами интоксикации, выраженностью головной боли, длительностью выявления менингеальных симптомов, уровнем цитолиза ликвора, как в острый период, так и период ранней реконвалесценции.

Учитывая, что при энтеровирусном менингите, в периоде реконвалесценции, одним из критериев выздоровления является нормализация показателя плеоцитоза ликвора, проведена оценка зависимости сроков санации ликвора от стартового уровня клеток врожденного и адаптивного иммунитета, выявлена преимущественная зависимость времени санации ликвора от показателей врожденного иммунитета.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования позволили: 1) уточнить клинические и иммунологические особенности энтеровирусного менингита у пациентов подросткового возраста; 2) дали возможность прогнозировать сроки выздоровления и санации ликвора, что поможет оптимизировать время проведения контрольного обследования и выписки из стационара; 3) определить показания к проведению иммунологического обследования при энтеровирусном менингите у подростков.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина энтеровирусного менингита у пациентов подросткового возраста отличается от течения заболевания у детей и взрослых больных. Для подростков, как и для детей, характерно острое начало болезни с симптомов инфекционного токсикоза, температурной реакции, общемозговой симптоматики, но отмечается более медленный регресс общемозговых и менингеальных симптомов, как и у взрослых больных.
2. Иммунологической закономерностью при энтеровирусном менингите у подростков является снижение уровня субпопуляций лимфоцитов за счет натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов и снижение функциональной активности CD3⁺-лимфоцитов, содержащих провоспалительные эндоплазматические цитокины (IFN γ ⁺, TNF α ⁺, IL2⁺).
3. При менингеальной форме энтеровирусной инфекции у пациентов - подростков наблюдается медленная санация ликвора при низких стартовых показателях NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» в ГОУ ВПО УГМА Росздрава 10.06.2009г., представлены на XIV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. По теме диссертации опубликовано 5 работ.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу инфекционного отделения воздушно-капельных инфекций МУ «ГКБ №40» г. Екатеринбурга. Результаты исследования включены в учебно-методическое пособие для врачей «Детские инфекционные болезни у подростков» (Екатеринбург, 2005; присвоен гриф УМО 09.03.2006), используются в учебном процессе на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 131 странице и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 178 источников, в том числе 98 отечественных и 80 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 46 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбург в 2006-2008 гг., больных, находившихся на лечении в отделениях клиники инфекционных болезней Уральской государственной медицинской академии на базе МУ «ГКБ № 40» (главный врач А.И.Степанов).

В исследование включены 36 пациентов с диагнозом энтеровирусная инфекция, менингеальная форма, средней степени тяжести в возрасте от 15 до 18 лет, отобранные случайным методом из смещенной выборки. Учитывая возрастные особенности гемо- иммунограммы, сравнительный анализ основных гематологических и иммунологических показателей проведен в трех группах больных, разделенных по возрастным критериям. В первую – основную группу вошли подростки от 15 лет до 18 лет 11 месяцев, вторую – группу сравнения составили дети от 7 лет до 13 лет 11 месяцев, в третью – группу сравнения вошли пациенты с 19 лет.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Рис. 1. Дизайн исследования

Критерием постановки диагноза явились: характерный клинический симптомокомплекс, типичные изменения в анализе ликвора. Для этиологической верификации диагноза энтеровирусной инфекции 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».

Для исключения микст-клещевой инфекции проводилось исследование крови с использованием иммуноферментных тест систем для определения IgM и IgG антител к *Borrelia burgdorferi* и вирусу клещевого энцефалита. Из иссле-

дования исключены пациенты с положительным или сомнительным результатом ИФА на клещевой энцефалит и болезнь Лайма (n=15), с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и почек (n=21), больные с повышением аминотрансфераз более 1,5 нормы (n=18).

У всех 89 больных проводились следующие исследования: общий анализ крови, клинический анализ ликвора, исследование иммунного статуса. Анализ данных проводился в динамике: на первой и третьей неделе заболевания (острый период и период реконвалесценции) (рис.1).

Иммунологические исследования проводились на базе МУ «Клинико-диагностический центр» Управления здравоохранения Администрации г. Екатеринбург (главный врач, д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин).

Параметры общего анализа крови определялись с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex («АВХ»).

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («Ю Test») методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Количество иммуноглобулинов классов M, G, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Для определения содержания циркулирующих иммунных комплексов применялся метод преципитации их в 4 % растворе ПЭГ-6000 по V. Haskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фикоλλη-рографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН γ и ФНО α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37 °С, в атмосфере 5 % CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 μ g/ml). Имунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) рекоњуигированных анти-ИЛ2-, ИЛ4-, ИФН γ - и ФНО α -антител (Caltag).

Исследование внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) проводилось с использованием метода, разработанного в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ [89]. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых ФИТЦ-меченых бактерий (St. aureus Cowan 1), 20 мкл ауто-сыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн. в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37°С, лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и инкубировали 1 час при

37°C. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 10 мин и ресуспендировали в 200 мкл ФСБ с 2,5 мкг пропицидум иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30 – 40 мин пробы анализировали на проточном цитометре «FACSCan» (Becton Dickinson).

Поглотительная активность (АФ) нейтрофилов и моноцитов оценивалась методом, разработанным в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ. Лейкоциты выделяли в 3 % растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых ФИТЦ-меченых бактерий (*St. aureus* Cowan 1), 20 мкл аутоыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн. в 1 мл. После 30-минутной инкубации при 37°C лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и вносили 5 мкл анти-CD 14 (PE) моноклональных антител («Caltag») для оценки мембранной экспрессии CD 14 рецептора на моноцитах. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл лизирующего раствора FacsLysing (Becton Dickinson), через 5 – 12 мин однократно отмывали 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 200 мкл раствора ФСБ. Анализ проб проводился на проточном цитометре «FACSCan» (Becton Dickinson). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших ФИТЦ-меченых бактерий).

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

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

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

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера на базе процессора Intel Celeron 1200.

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения выполнялось с использованием модуля «Basic statistics / Tables». Производился расчет следующих параметров: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, минимум и максимум, размах. Результаты статистических расчетов представлялись в таблицах и графиках – диаграммах размахов и диапазонов.

Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием параметрического метода проверки статистических гипотез – t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрических методов проверки статистических гипотез – критерии Манна-Уитни. В сравнении двух зависимых

групп применялся параметрический метод – t-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона.

Для описания распределения качественных признаков использовался модуль «Nonparametrics / Distrib.» и подмодуль «Ordinal descriptive statistics». Вычисление абсолютных частот и процентов для одного качественного признака выполнялось путём построения таблиц частот и процентов в модуле «Basic statistics / Tables» и подмодуле «Frequency tables».

Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с помощью построения таблиц сопряженности и дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов – χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера.

Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0.05. Единицы измерений приведены в системе СИ.

Результаты исследования и их обсуждение. Для решения поставленных задач нами было обследовано 89 больных с энтеровирусным менингитом, средней степени тяжести.

Основную группу составили 36 пациентов подросткового возраста с 15 до 18 лет. По данным ВОЗ подростковый возраст включает период с 10 до 20 лет. Выделение в основную группу подростков с 15 до 19 лет связано с наибольшей уязвимостью данной возрастной категории в плане нейрогормональной перестройки организма и в связи с направлением их на лечение и динамическое наблюдение из педиатрической в общетерапевтическую сеть.

Проведено сравнение клинических и иммунологических показателей у больных подросткового возраста со взрослыми больными с 19 до 40 лет и 16 детьми в возрасте от 6 до 14 лет.

Диагноз энтеровирусного менингита был поставлен на основании клинических симптомов, анализа клеточного состава ликвора, данных эпидемиологического анамнеза, в 95% подтвержден обнаружением РНК вируса в ликворе методом ПЦР.

У всех больных основной и групп сравнения с энтеровирусным менингитом средней тяжести отмечалась классическая клиническая картина болезни.

Для пациентов подростковой группы в 88% было характерно острое начало заболевания с лихорадки, симптомов инфекционного токсикоза.

В 12% случаев начало заболевания постепенное с являющийся умеренно выраженной интоксикации в виде слабости, недомогания, субфебрильной температуры в течение 3-4 дней.

В 55,6% случаев у подростков с первого дня заболевания определялись симптомы, косвенно указывающие на наличие менингита: головная боль, боль при движении глазных яблок, тошнота и рвота, у 44,4% преобладали общинфекционные симптомы: слабость, недомогание, боль и першение в горле.

Повышение температуры с первого дня заболевания регистрировалось у 86,1% подростков, головная боль с первого дня заболевания отмечалась у

72,2%, тошнота и рвота у 44,5%, катаральные симптомы отмечали 36,1% больных подростков в первый день заболевания.

При исследовании клинической картины энтеровирусного менингита у пациентов групп сравнения получены следующие данные: у детей острое начало заболевания регистрировалось в 93,7%, катаральные симптомы в 50% случаев, повышение температуры с первого дня заболевания у 93,7%, головная боль у 87,5% тошнота и рвота у 44,5% больных.

У взрослых пациентов: острое начало зафиксировано только в 70% случаев, катаральные симптомы отмечали 19% больных, повышение температуры в первый день – 67,5%, тошнота и рвота – 21,6%.

Проведенный анализ показал, что по характеру клинической картины начального периода, выраженности общеинфекционных симптомов пациенты подростковой группы отличаются от больных групп сравнения – взрослых и детей ($p < 0,05$).

Частота наблюдения основных клинических симптомов в первый день заболевания представлена на рис. 2.



Рис. 2. Частота наблюдения основных клинических симптомов энтеровирусного менингита в начальный период у пациентов различных возрастных групп.

При сравнительной клинической характеристике энтеровирусного менингита у пациентов различных возрастных групп нами установлена средняя продолжительность клинических симптомов у пациентов подросткового возраста при энтеровирусном менингите, проведено сравнение длительности наблюдения симптомов в различных возрастных группах (рис.3).

У подростков длительность лихорадки составила $4,1 \pm 0,4$ и не превышала 9 дней, продолжительность церебралгии - $5,4 \pm 0,4$ дня и сохранялась максимально до 9 дня болезни, тошнота и рвота - $2,03 \pm 0,3$, максимально до 6 дня соответственно. Менингеальные симптомы у подростков регистрировались: ригидность до $6,7 \pm 0,7$, симптом Брудзинского до $6,2 \pm 0,8$, симптом Кернига до $7,9 \pm 0,7$ дня болезни. Максимальная длительность наблюдения менингеальных симптомов составила 16 дней.

Очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала у всех пациентов.

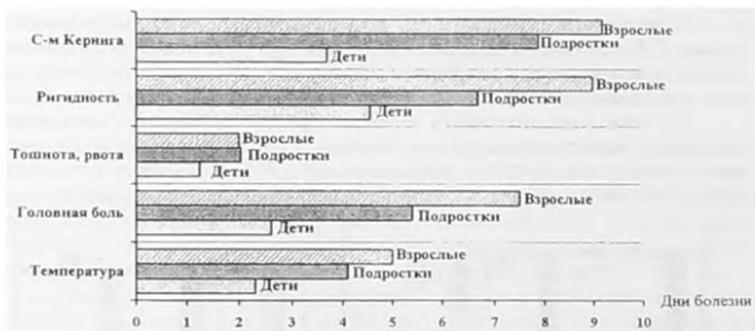


Рис. 3. Средняя длительность симптомов энтеровирусного менингита у пациентов различных возрастных групп (дни).

По длительности наблюдения симптомов заболевания у подростков и детей обнаружены следующие различия: увеличение длительности лихорадочного периода ($p < 0,05$), увеличение длительности регистрации головной боли ($p < 0,05$), увеличение продолжительности тошноты и рвоты ($p < 0,05$), увеличение периода выявления ригидности затылочных мышц и симптома Кернига ($p < 0,05$).

В группе подростков не выявлено статистического различия в длительности выявления симптомов энтеровирусного менингита у девушек и юношей ($p > 0,05$), (таб.1).

Таблица 1

Длительность наблюдения симптомов ЭМ у подростков в зависимости от пола

| Симптомы (дни) | Подростки n=36 (M±m) | |
|------------------------|----------------------|------------|
| | Девушки n=13 | Юноши n=23 |
| Температура | 3,5±0,5 | 4,2±0,5 |
| Головная боль | 5,8±0,8 | 5,0±0,5 |
| Тошнота и рвота | 1,7±0,4 | 2,2±0,4 |
| Менингеальные симптомы | 7,4±1,3 | 8,0±0,8 |

Примечание: - при сопоставлении показателей между группами $p > 0,05$

В острый период заболевания у подростков с энтеровирусным менингитом наблюдался преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз ликвора. Средний показатель цитоза составил $141,6 \pm 26,1 \times 10^6/\text{л}$, максимальный показатель - $581 \times 10^6/\text{л}$.

В 86% случаев на третьей неделе заболевания не наблюдалось полной санации ликвора (цитоз $> 10 \times 10^6/\text{л}$). У 52% подростков, 25% детей и 40% взрослых пациентов цитоз ликвора на 18-20 день превышал $20 \times 10^6/\text{л}$.

У подростков - юношей цитоз ликвора на третьей неделе заболевания составил $22,8 \pm 5,3 \times 10^6/\text{л}$, у девушек - $24,0 \pm 7,1 \times 10^6/\text{л}$ соответственно, различий в уровне цитоза ликвора у подростков различного пола в период реконвалесценции не выявлено ($p > 0,05$).

Развитие воспалительного процесса при энтеровирусном менингите у подростков характеризовалось изменениями в неспецифическом и клеточном звене: лейкопения ($p < 0,05$), лимфопения ($p < 0,0001$), снижение уровня NK-клеток ($p < 0,0001$) и уровня цитотоксических лейкоцитов ($p < 0,01$) (рис. 4).

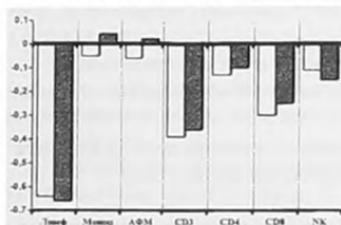


Рис. 4 Динамика уровня показателей неспецифического и клеточного звена у подростков с ЭМ (по отношению к возрастной норме)



Рис. 5 Уровень CD3-продуцирующих клеток при спонтанном и стимулированном определении у подростков с ЭМ (по отношению к возрастной норме)

Установлено, что первичные защитные реакции в острую стадию при энтеровирусном менингите у подростков, осуществляются через кооперацию фагоцитарного звена иммунитета и клеточно-опосредованных механизмов, что отражено в связях между уровнем NK-клеток и функционально активных моноцитов ($r=0,64$; $p < 0,05$), числом моноцитов и уровнем цитотоксических лимфоцитов ($r=0,63$; $p < 0,05$).

У детей и взрослых пациентов, так же выявлена адаптивно-компенсаторная содружественная реакция между цитотоксическими лимфоцитами и активностью моноцитарного фагоцитоза ($r=0,79$; $p < 0,05$), что прогностически характеризует благоприятное течение заболевания.

Нами было установлено, что в начальном периоде болезни, при лихорадке, интоксикации, головной боли у подростков отмечается увеличение уровня лимфоцитов, содержащих $\text{TNF}\alpha^+$ ($p < 0,01$), что подтверждает зависимость основных клинических симптомов от уровня CD3^+ -клеток. Действие этих клеток осуществляется при непосредственном контакте с эндотелиальными и другими клетками (рис. 5).

Зависимость клинических симптомов от уровня CD3 -клеток, содержащих в цитоплазме провоспалительные цитокины подтверждена положительной корреляционной связью между длительностью и интенсивностью головной боли и числом $\text{CD3}^+/\text{TNF}\alpha^+$ ($r=0,61$; $p < 0,05$), $\text{CD3}^+/\text{IL2}^-$ ($r=0,56$; $p < 0,05$) - клеток, между уровнем лейкоцитоза ликвора, в частности лимфоцитов ликвора, и $\text{CD3}^+/\text{IL2}^-$ лимфоцитами ($r=0,62$; $p < 0,05$). Выявлена обратная связь между стартовым

уровнем $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов и уровнем плеоцитоза ликвора ($r=-0,6$; $p<0,05$) на третьей неделе болезни, между длительностью выявления менингеальных симптомов и числом $CD3^+/IFN\gamma^+$ - клеток ($r=-0,65$; $p<0,05$), что подтверждает действие этих клеток при непосредственном контакте с эндотелиальными и другими клетками.

Состояние иммунной реактивности зависит от сбалансированности цитокиновой регуляции, так как цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и клеточным иммунитетом. Регуляторные функции цитокинов в острый период заболевания отражены в связях между $CD3^+/IL2^+$ - лимфоцитами и поглотительной активностью макрофагов ($r=0,65$; $p<0,05$), количеством $CD3^+/IL4^+$ - клеток и ЦИК ($r=0,62$; $p<0,05$).

Показателем функциональной активности $CD3^+$ лимфоцитов является их способность к синтезу эндоплазматических цитокинов. Общей закономерностью иммунологической перестройки субпопуляций $CD3^+$ -клеток, содержащих провоспалительные цитокины IL2, TNF α , IFN γ , явилась их низкая функциональная активность и резервная возможность (рис.5), что может быть связано с супрессией или с синдромом затрат клеток при осуществлении иммунных реакций. Прямая зависимость между резервной возможностью $CD3^+/TNF\alpha^+$ - и $CD3^+/IFN\gamma^+$ - лимфоцитов и уровнем цитотоксических лимфоцитов прослеживается в начальный период болезни при активации клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа ($r=0,66$; $p<0,05$).

В гуморальном звене иммунитета, у пациентов всех групп сравнения, регистрировалось повышение уровня IgM ($p<0,0001$) в острый период и период ранней реконвалесценции, свидетельствующее о первичном характере иммунного ответа. Кооперация гуморального и фагоцитарного звена иммунитета в начальную стадию заболевания отражена в синергической реакции между функционально активными моноцитами и уровнем В-лимфоцитов ($r=0,42$; $p<0,05$).

При сравнении показателей иммунограммы у подростков в зависимости от пола (рис.6), не выявлено статистической разницы между уровнем показателей у юношей и девушек ($p>0,05$).

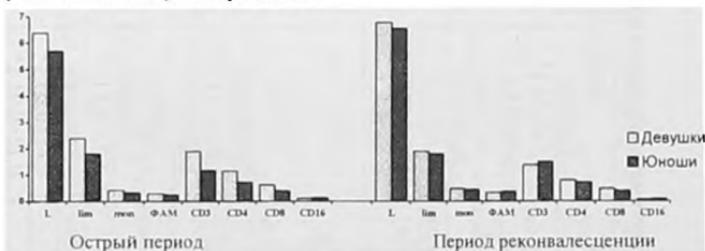


Рис 6. Уровень показателей неспецифического и клеточного звена иммунитета у подростков энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания в зависимости от пола (10⁸/л)

Таблица 3

Иммуногематологические показатели у подростков, детей и взрослых при энтеровирусном менингите (M±m)

| Показатель (10 ⁹ /л) | Подростки n=36 | | Дети n=16 | | Взрослые n=37 | |
|------------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | I неделя | III неделя | I неделя | III неделя | I неделя | III неделя |
| Лейкоциты | 5,9±0,24 ↓* | 6,53±0,24 | 7,0±0,6 | 7,8±0,7↑ | 5,8±0,4 | 5,66±0,45 |
| Лимфоциты | 1,96±0,1 ↓* | 1,94±0,1 ↓ | 2,2±0,13 | 2,4±0,3 | 1,7±0,16 ↓* | 1,9±0,11 ↓ |
| Гранулоциты | 3,57±0,2 | 4,1±0,29 ↑ | 4,2±0,53 | 4,8±0,6↑ | 3,7±0,38 | 3,38±0,38 |
| Моноциты | 0,36±0,02 | 0,45±0,05 | 0,59±0,04↑* | 0,58±0,04↑ | 0,36±0,03 | 0,37±0,04 ↑ |
| АФ нейтрофилов | 3,05±0,22 | 3,5±0,25 | 3,86±0,46 | 4,2±0,48 ↑ | 3,19±0,3 | 3,1±0,3 |
| АФ моноцитов | 0,25±0,02 | 0,33±0,05 | 0,49±0,03 ↑* | 0,45±0,05 ↑ | 0,27±0,03 ↑* | 0,28±0,04 ↑ |
| БА % | 41,2±3,1 | 35,48±1,7 ↓ | 36,8±2,3 | 38,2±1,5 | 41,8±2,7 | 33,7±3,02 ↓ |
| НСТ, спонтанный % | 15,4±2,0 ↑* | 12,04±1,5 ↑ | 6,47±0,7 ↓* | 7,7±1,6 | 13,2±2,02 | 9,5±1,86 |
| НСТ, стимулирован. % | 20,4±2,3 | 20,9±2,4 | 12,4±0,9 ↓* | 16,9±2,57 | 21,4±3,04 | 16,0±2,75 |
| IgG, г/л | 11,0±0,69 | 9,5±0,6 | 8,7±0,6 ↓* | 9,2±0,67 ↓ | 11,8±1,3 | 10,35±1,4 |
| IgA, г/л | 1,63±0,17 ↓* | 1,4±0,12 ↓ | 1,23±0,2 | 1,14±0,2 | 1,8±0,19 | 1,75±0,2 |
| IgM, г/л | 1,66±0,11 ↑* | 1,67±0,11 ↑ | 1,5±0,1 ↑* | 1,8±0,18 ↑** | 2,0±0,21 ↑* | 2,2±0,2 ↑ |
| ЦИК, ед. | 72,8±5,4 | 72,1±5,1 | 61,1±6,8 | 49,5±4,3 ↓ | 94,1±13,4 | 84,4±14,3 |
| CD20 | 0,38±0,03 | 0,29±0,03 ↓ | 0,35±0,04 | 0,3±0,04 | 0,23±0,03 | 0,26±0,03 |
| CD3 | 1,37±0,11 ↓* | 1,44±0,08 ↓ | 1,45±0,12 | 1,5±0,25 | 1,3±0,14 ↓* | 1,46±0,1 ↓ |
| CD4 | 0,84±0,07 | 0,87±0,04 | 0,79±0,07 ↓* | 0,92±0,13 | 0,83±0,11 | 0,94±0,09 |
| CD8 | 0,45±0,04 ↓* | 0,5±0,04 ↓ | 0,55±0,05 | 0,74±0,11 ↑ | 0,43±0,05 ↓* | 0,44±0,05 ↓ |
| NK | 0,12±0,01 ↓* | 0,08±0,009 ↓** | 0,37±0,04 | 0,33±0,08 | 0,15±0,02 ↓* | 0,16±0,026 ↓ |

Примечание: * - p<0,05 при сопоставлении с показателем возрастной нормы; ** - p<0,05 при сравнении показателей в динамике

Таблица 4

Динамика уровня ИФН γ -, ИЛ2-, ИЛ4-, ФНО α - продуцирующих Т-лимфоцитов при энтеровирусном менингите у подростков, детей и взрослых пациентов (M \pm m)

| Показатель $\times 10^9/\text{л}$ | Подростки n=36 | | Дети n=16 | | Взрослые n=37 | |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | I неделя | III неделя | I неделя | III неделя | I неделя | III неделя |
| CD3 ⁺ /ИФН γ ⁺ спонт., $10^9/\text{л}$ | 0,026 \pm 0,004 | 0,024 \pm 0,004 ↓ | 0,043 \pm 0,005 | 0,039 \pm 0,006 | 0,033 \pm 0,006 | 0,03 \pm 0,01 |
| CD3 ⁺ /ИФН γ ⁺ стим., $10^9/\text{л}$ | 0,25 \pm 0,03 ↓* | 0,18 \pm 0,02 ↓ | 0,42 \pm 0,06 | 0,35 \pm 0,07 | 0,26 \pm 0,03 ↓* | 0,3 \pm 0,05 |
| CD3 ⁺ /ФНО α ⁺ спонт., $10^9/\text{л}$ | 0,18 \pm 0,04 ↑* | 0,11 \pm 0,02 ↑ | 0,07 \pm 0,008 | 0,08 \pm 0,016 | 0,06 \pm 0,01 ↓* | 0,16 \pm 0,07 |
| CD3 ⁺ /ФНО α ⁺ стим., $10^9/\text{л}$ | 0,41 \pm 0,07 ↓* | 0,27 \pm 0,03 ↓ | 0,48 \pm 0,05 ↓* | 0,47 \pm 0,08 ↓ | 0,39 \pm 0,04 ↓* | 0,4 \pm 0,05 ↓ |
| CD3 ⁺ /ИЛ2 ⁺ спонт., $10^9/\text{л}$ | 0,03 \pm 0,006 | 0,03 \pm 0,006 | 0,04 \pm 0,009 | 0,042 \pm 0,007 | 0,035 \pm 0,006 | 0,06 \pm 0,025 |
| CD3 ⁺ /ИЛ2 ⁺ стим., $10^9/\text{л}$ | 0,16 \pm 0,02 ↓* | 0,08 \pm 0,01 ↓** | 0,19 \pm 0,03 ↓* | 0,47 \pm 0,28 | 0,16 \pm 0,02 ↓* | 0,14 \pm 0,03 ↓ |
| CD3 ⁺ /ИЛ4 ⁺ спонт., $10^9/\text{л}$ | 0,06 \pm 0,01 ↑* | 0,08 \pm 0,03 | 0,04 \pm 0,006 ↑* | 0,045 \pm 0,007 ↑ | 0,037 \pm 0,006 ↑* | 0,03 \pm 0,01 |
| CD3 ⁺ /ИЛ4 ⁺ стим., $10^9/\text{л}$ | 0,037 \pm 0,004 | 0,03 \pm 0,005 | 0,06 \pm 0,007 | 0,07 \pm 0,01 | 0,037 \pm 0,004 ↓* | 0,04 \pm 0,01 ↓ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сопоставлении с показателем возрастной нормы; ** - $p < 0,05$ при сравнении показателей в динамик

Таким образом, в острый период заболевания у подростков низкий уровень NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов при сохраненной или повышенной продукции провоспалительных цитокинов, могут свидетельствовать о потреблении этих клеток в ходе иммунных реакций или о супрессии клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа, вызванной воздействием вируса на иммунокомпетентные клетки и/или на фоне гормонального дисбаланса в пубертатном периоде.

Преимущественную направленность иммунного ответа по Th2-типу подтверждают отрицательные значения индекса поляризации в острый период и период ранней реконвалесценции (рис.8).

Для уточнения особенностей иммунологических реакций при энтеровирусном менингите у пациентов подросткового возраста было проведено исследование иммунологических показателей при энтеровирусном менингите у детей и взрослых больных.

При энтеровирусном менингите у детей, в отличие от подростков, выявлено повышение числа моноцитов периферической крови в острый период ($p < 0,00001$) и период ранней реконвалесценции ($p < 0,0001$), повышение уровня функционально активных моноцитов ($p < 0,0001$), участвующих в фагоцитозе ЦИК (рис.7, таб.3).

Снижения уровня лимфоцитов периферической крови, в том числе CD3-, CD8-, CD16-лимфоцитов в детской группе не отмечено. Имело место транзиторное снижение числа CD4-лимфоцитов в острый период заболевания ($p < 0,05$) (рис. 7, таб. 3). Возможно, это связано с высоким потенциалом клеточного звена иммунитета у детей.

Иммунологическая перестройка, в ответ на воздействие антигена в острую стадию заболевания у детей с энтеровирусным менингитом, связана в большей степени с функциональной активностью цитокин-продуцирующих клеток, чем с их уровнем. Так выявлена содружественная реакция между функциональной активностью CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов и уровнем цитотоксических лимфоцитов ($r = 0,58$; $p < 0,05$), синергизм функциональной активности CD3⁺/TNF α ⁺ - лимфоцитов и уровня NK-клеток ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Высокая функциональная активность CD3⁺/IL4⁺ - лимфоцитов, наблюдаемая у детей, возможно, оказывает супрессивное действие на уровень естественных киллеров ($r = -0,65$; $p < 0,05$), поглотительную активность моноцитов ($r = -0,63$; $p < 0,05$), что может способствовать задержке санации ликвора ($r = -0,77$; $p < 0,05$).

Иммунологическая перестройка в старшей возрастной группы характеризовалась сочетанием моноцитоза ($p < 0,05$), повышения фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,05$), как у детей, и лейкопении ($p < 0,01$), как у подростков, со снижением уровня Т-клеток преимущественно за счет CD3-, CD8-, и CD16-лимфоцитов ($p < 0,01$), (рис. 7, таб. 3).

В острый период энтеровирусной инфекции у взрослых пациентов, как и у подростков, не отмечается изменения числа CD3⁺-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IFN γ , IL2 при спонтанном синтезе, но в отличие от подростков наблюдается снижение CD3⁺/TNF α ⁺ - лимфоцитов ($p < 0,05$).

Во всех группах наблюдения адаптивные реакции гуморального иммунитета осуществляются с преимущественным участием IgM, и в течение первых трех недель заболевания, что характеризует первичный иммунный ответ.

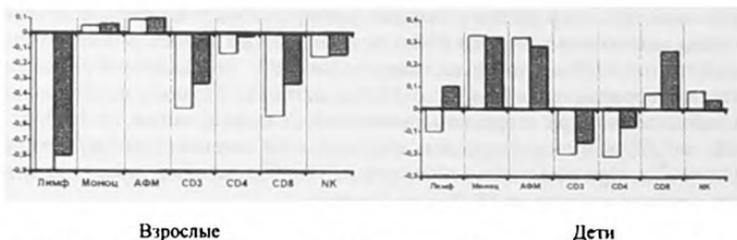


Рис. 7. Динамика уровня показателей неспецифического и клеточного звена иммунитета у детей и взрослых с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания (по отношению к возрастной норме).



Рис. 8. Индекс поляризации у подростков, детей и взрослых при энтеровирусном менингите на I и III неделе заболевания

В острый период и период реконвалесценции у детей и у взрослых преобладает число больных с положительными значениями индекса поляризации, что свидетельствует о преобладании клеточно-опосредованных механизмов в формировании иммунного ответа при энтеровирусном менингите (рис. 8).

Общезвестно, что основные клинические симптомы при энтеровирусном менингите купируются в течение первой недели заболевания. Одним из показателей выздоровления считается санация ликвора. Проведенное исследование выявило, что у 52% пациентов подросткового возраста на 18-20 день заболевания уровень цитоза ликвора превышает $20 \times 10^6/\text{л}$. Для выявления факторов, оказывающих преимущественное влияние на сроки выздоровления, проведен анализ зависимости времени санации ликвора от показателей врожденного и адаптивного иммунитета.

При анализе таблицы сопряженности цитоза ликвора (цитоз < 20 клеток и > 20 клеток) и показателей гемо-, иммунограммы выявлены следующие закономерности у пациентов подросткового возраста:

1) при снижении стартового уровня лимфоцитов периферической крови ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ не наблюдалось санации ликвора на третьей неделе заболевания; $\chi^2=4,7$; $p<0,05$ в 64% случаев;

2) при условии одновременного снижения стартового уровня НК и цитотоксических лимфоцитов у пациентов подросткового возраста с энтеровирусным менингитом в сроки 18-20 день болезни не происходил санация ликвора (цитоз > 20 клеток) с достоверностью 82%: $\chi^2=12,69$; $p<0,001$. Плеоцитоз ликвора составил $M-42,8$; $\sigma-17,2$; $m-6,0 \times 10^6/\text{л}$. Поздняя санация ликвора наблюдалась при стартовом показателе CD8-лимфоцитов $\leq M-0,41$; $\sigma-0,18$; $m-0,028 \times 10^9/\text{л}$ и стартовом показателе НК-клеток $< M-0,07$; $\sigma-0,027$; $0,008 \times 10^9/\text{л}$. При показателе НК ниже $0,097 \times 10^9/\text{л}$ во всех случаях не отмечено санации ликвора на 18-20 день болезни.

3) при условии сохранения уровня стартовых показателей цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток в пределах возрастной нормы или выше, цитоз ликвора на третьей неделе заболевания был менее 20 клеток с вероятностью 100% и составил на 18-20 день: $M-11,0$; $\sigma-4,1$; $m-1,4 \times 10^6/\text{л}$;

У пациентов группы сравнения – взрослые и дети анализ влияния показателей врожденного и приобретенного иммунитета выявил следующие закономерности:

1) при условии санации ликвора на третьей неделе заболевания цитоз у взрослых больных составил: $M-13,4$; $\sigma-5,02$; $m-2,2 \times 10^6/\text{л}$, при отсутствии санации ликвора: $M-38,4$; $\sigma-16,6$; $m-6,3 \times 10^6/\text{л}$, достоверность различий $p<0,05$.

2) при условии одновременного снижения стартового уровня НК и цитотоксических лимфоцитов у взрослых больных наблюдается задержка санации ликвора; $\chi^2=3,6$; $p<0,05$ в 55% случаев.

3) не выявлено зависимости времени санации ликвора от стартового уровня цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров у пациентов детской группы.

Таким образом, установлено два варианта иммунного реагирования при ЭМ у подростков в зависимости от стартового уровня НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов.

При первом типе реагирования, когда число естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов соответствовало или превышало нормативные значения, санация ликвора наступала в стандартные сроки к 18-20 дню заболевания.

Второй тип реагирования характеризовался низкими стартовыми значениями НК-клеток ($\leq M-0,07$; $\sigma-0,027$; $0,008 \times 10^9/\text{л}$) и цитотоксических лимфоцитов ($\leq M-0,41$; $\sigma-0,18$; $m-0,28 \times 10^9/\text{л}$) и как следствие – поздняя санация ликвора. Плеоцитоз на 18-20 день заболевания составил: $M-42,8$; $\sigma-17,2$; $m-6,0 \times 10^6/\text{л}$.

Потенцирующие связи между уровнем естественных киллеров и уровнем моноцитов ($p<0,05$; $r=0,85$), между уровнем CD8-лимфоцитов, моноцитами периферической крови ($p<0,05$; $r=0,98$) и их фагоцитарной активностью ($p<0,05$; $r=0,85$), в обеих группах, свидетельствуют о преимущественной зависимости времени санации ликвора от показателей врожденного иммунитета.

Итак, проведенные нами исследования и полученные результаты, позволяют сделать следующее заключение: при инфицировании макроорганизма энтеровирусами и развитии болезни наблюдается супрессия клеточных эффекторов, участвующих в формировании врожденного и приобретенного клеточного иммунитета. Снижение численности CD8 – и CD16 – лимфоцитов, 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 и отнюдь не означает, что развитие болезни принимает неблагоприятное течение. Формирование гуморального и клеточного специфического иммунитета приводит, как правило, к выздоровлению.

ВЫВОДЫ:

1. У больных энтеровирусным менингитом в подростковом возрасте преобладает классическая картина заболевания, которая по характеристикам начального периода не соответствует течению болезни у взрослых больных, а по длительности наблюдаемых симптомов отличается от течения заболевания у детей.
2. Особенностью иммунологической перестройки при энтеровирусном менингите у подростков и взрослых больных, в отличие от детей, является снижение показателей клеточного звена иммунитета: CD3 -, CD8 CD16 - лимфоцитов на протяжении трех недель заболевания.
3. В острый период заболевания у подростков определяется нормальный уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IFN γ и IL2, повышенный уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих TNF α и IL4 цитокины, но наблюдается снижение функциональной активности всех популяций CD3⁺ - лимфоцитов.
4. Выраженность симптомов инфекционного токсикоза, в острый период заболевания, уровень плеоцитоза ликвора и длительность выявления менингеальных симптомов у подростков, обусловлены стартовым уровнем CD3⁺- клеток, содержащих эндоплазматическис провоспалительные цитокины.
5. Время санации ликвора у подростков преимущественно зависит от стартового уровня NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Снижение уровня лимфоцитов периферической крови $\leq 2 \times 10^9/\text{л}$ является показанием к исследованию иммунного статуса.
2. При отсутствии возможности исследования иммунного статуса, уровень лимфоцитов периферической крови $\leq 2 \times 10^9/\text{л}$, является показанием к отсроченному проведению контрольной люмбальной пункции.

3. Снижение уровня натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов или снижение уровня натуральных киллеров $\leq 0,097 \times$ является показанием к отсроченному проведению контрольного исследования ликвора.
4. При нормативном уровне NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов люмбальная пункция может быть проведена в стандартные сроки (18-20 день заболевания).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Возрастные иммунологические аспекты менингеальной формы энтеровирусной инфекции / Бацкалевич Н.А., Хаманова Ю.Б., Чеснакова О.А., Лагерева Ю.Г. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. - №2/1 (24). – С. 29-30.
2. Оценка показателей иммунитета в обосновании иммунотропной терапии при энтеровирусном менингите / Н.А. Бацкалевич, В.К. Веревищikov, Ю.Г. Лагерева // Инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – С. ~~20-24~~
3. Клиническая, иммунологическая характеристика энтеровирусного менингита у подростков / В.В.Фомин, Н.А. Бацкалевич, Ю.Б. Хаманова, Ю.Г. Лагерева // Современные проблемы науки и образования. – 2009. - №6. – С. 21.
4. Энтеровирусная инфекция // Детские инфекционные болезни у подростков: Учеб.-метод. пособие для врачей / Под ред. В.В. Фомина, А.И. Ольховикова, С.А. Царьковой, Э.А. Кашубы. – Екатеринбург, 2005. – С. 83-87.
5. Клинические и иммунологические особенности течения энтеровирусной инфекции у подростков / Н.А. Бацкалевич, Е.К. Шемякина, Ю.Г. Лагерева // Сб. научн. тр. сотр. МУ «ГКБ №40». – Екатеринбург, 2008. – С. 161-162.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

| | |
|----------------|--|
| АФ моноцитов | - поглотительная активность моноцитов |
| АФ нейтрофилов | - поглотительная активность нейтрофилов |
| БА | - бактерицидная активность лейкоцитов |
| ИФА | - иммуноферментный анализ |
| ИФН, IFN | - интерферон |
| НСТ | - нитросиний тетразолий |
| CD3 | - рецептор, определяющий Т-лимфоциты |
| CD4 | - рецептор, определяющий Т-хелперы |
| CD8 | - рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты |
| CD16, NK | - натуральные киллеры |
| ФНО, TNF | - фактор некроза опухоли |
| ИЛ | - интерлейкин |
| ЦИК | - циркулирующие иммунные комплексы |
| Ig | - иммуноглобулин |
| Th1, Th2 | - хелперы первого и второго типа |
| МНС | - главный комплекс гистосовместимости |
| ЭВИ | - энтеровирусная инфекция |
| ЭМ | - энтеровирусный менингит |
| ПЦР | - полимеразная цепная реакция |
| РНК | - рибонуклеиновая кислота |