

Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
Муниципальное учреждение
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №40»,
Муниципальное учреждение «КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виталий Васильевич

Екатеринбург – 2009

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Список сокращений, использованных в диссертации.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Клиника и иммунология энтеровирусного менингита у подростков (обзор литературы).....	10
1.1 Иммунологическая характеристика энтеровирусной инфекции...	10
1.2 Клиническая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции.....	22
1.3 Физиологические и иммунологические особенности подросткового возраста.....	29
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	37
2.1 Материалы исследования.....	37
2.2 Лабораторно-инструментальные методы.....	40
Глава 3. Клиническая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции.....	45
3.1 Клиническая характеристика энтеровирусного менингита у подростков в сравнении с детьми и взрослыми больными.....	45
3.2 Характеристика показателей ликвора при менингеальной форме ЭВИ у подростков в сравнении с детьми и взрослыми больными.....	53
Глава 4. Иммунологическая характеристика больных менингеальной формой энтеровирусной инфекции.....	57
4.1 Показатели периферической крови и фагоцитарного звена иммунитета у пациентов подросткового возраста.....	57
4.2. Характеристика гуморального звена иммунитета при энтеровирусном менингите у подростков.....	63
4.3. Характеристика клеточного звена иммунитета при энтеровирусном менингите у подростков.....	66

4.4 Иммунологическая характеристика ЭМ у детей.....	78
4.5 Иммунологическая характеристика энтеровирусного менингита у взрослых пациентов.....	89
4.6 Прогностическая оценка показателей иммунограммы у подростков при энтеровирусном менингите.....	98
Заключение.....	102
Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	115
Список основной используемой литературы по теме диссертации.....	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

АФ моноцитов	- поглотительная активность моноцитов
АФ нейтрофилов	- поглотительная активность нейтрофилов
БА	- бактерицидная активность лейкоцитов
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ГЭБ	- гематоэнцефалитический барьер
ИП	- индекс поляризации
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
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК	- рибонуклеиновая кислота
ФМА	- форбол 12-миристат-13-ацетат
ФНО, TNF	- фактор некроза опухоли
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
Ig	- иммуноглобулин
ИЛ, IL	- интерлейкин
CD16, NK	- натуральные киллеры
Th1	- хелперы первого типа
Th2	- хелперы второго типа
ЦНС	- центральная нервная система
МНС	- главный комплекс гистосовместимости
ЭВИ	- энтеровирусная инфекция
ЭМ	- энтеровирусный менингит

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы стала более ясной роль энтеровирусов в возникновении инфекций, а также в формировании соматической патологии. Это заставляет пересмотреть прежний взгляд на них, как на малозначащие патогены [1, 5, 10, 20, 50, 81, 91, 97, 109, 137].

Энтеровирусная инфекция 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 [5, 10, 20, 50, 52, 84, 91, 92, 137, 160].

На протяжении последних 40 лет зарегистрированы вспышки энтеровирусной инфекции в США, Австралии, Японии, Швеции, Болгарии, Канаде, Бразилии, Венгрии, КНР и многих других странах [93]. По данным Роспотребнадзора показатель заболеваемости по Свердловской области в 2008 году составил 9,8 на 100 тыс. населения, а по городу Екатеринбургу - 26,03 на 100 тыс. населения.

Одной из наиболее частых причин госпитализации при энтеровирусной инфекции является поражение нервной системы от легких энцефалитических синдромов до тяжелых энцефалитов с летальным исходом. С улучшением диагностических тестов стало известно, что от 80 до 92% всех асептических менингитов у детей вызываются энтеровирусами [10, 21, 50, 51, 52, 80, 90].

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 клеток [7, 11, 30, 33, 55, 56, 65, 70, 75, 84, 86, 89, 97].

Нейрогормональные механизмы, осуществляющие общую настройку любого звена иммунной системы, определяют параметры адаптации организма

к внешним воздействиям. Асинхронность между иммунной и эндокринной системой у подростков является результатом перехода взаимодействия между ними на качественно новый уровень [26, 41, 47, 48, 64, 78, 81].

В подростковом периоде происходят значительные морфофункциональные перестройки органов, наиболее значимых в метаболическом обеспечении организма: гипофиза, надпочечников щитовидной и поджелудочной железы. Этот период характеризуется высокой активностью обменных процессов, усилением клеточной и тканевой дифференцировки, интенсификацией ростовых процессов [17, 22, 26, 28, 35, 36, 41, 47, 78, 80, 82, 83].

Изменение реактивности физиологических систем подростка к внешним воздействиям приводит к снижению функциональных и адаптационных возможностей организма. Это определяет необходимость прогнозировать состояние иммунной реактивности подростка при различных инфекционных заболеваниях, 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.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие *задачи:*

1. Представить клиническую характеристику энтеровирусного менингита у подростков.

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

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

1. 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 НК-клеток и фагоцитарной активностью моноцитов, между уровнем моноцитов и цитотоксических лимфоцитов.

2. 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. Повышение уровня лимфоцитов, содержащих TNF α ⁺ и ИЛ2⁺ в острую стадию болезни, связано с симптомами интоксикации, выраженностью головной боли. Длительность выявления менингеальных симптомов зависит от числа CD3⁺/IFN γ ⁺- клеток, уровень цитолиза ликвора, в острый период и период реконвалесценции, связан с количеством CD3⁺/IFN γ ⁺ и CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов.

3. Установлено влияние стартового уровня клеток врожденного и адаптивного иммунитета на санацию ликвора при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у подростков.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования позволили:

1) выявить клинические и иммунологические особенности энтеровирусного менингита у пациентов подросткового возраста;

2) прогнозировать сроки выздоровления и санации ликвора, что позволит 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.

ГЛАВА 1. КЛИНИКА И ИММУНОЛОГИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Иммунологическая характеристика энтеровирусной инфекции

Вирусы двойственно взаимодействуют с иммунной системой хозяина: как антигенный раздражитель они стимулируют развитие иммунной реактивности, а как внутриклеточный паразит – подавляют функциональную активность клеток лимфоидных органов и превращает их в мишень для действия собственных цитотоксических механизмов [6,11, 33, 75, 84, 98].

Ранние стадии инфекции – это часто «соревнование на скорость» между вирусом и системой защиты макроорганизма. Особенностью иммунитета при вирусных инфекциях является одновременное развитие защитных и повреждающих реакций, так как иммунный ответ направлен не только против свободного вируса, но и против зараженных им клеток [11, 30, 33, 70, 84].

Местная защита слизистых является определяющим фактором, препятствующим проникновению возбудителя в кровь. От степени резистентности этого барьера будет зависеть, разовьется ли заболевание или процесс закончится вирусоносительством [11, 12, 84, 87].

Вирусная инвазия клеток вызывает синтез $IFN\alpha/\beta$, который активируют противовирусные механизмы в соседних клетках, обеспечивая их резистентность. Интерферон вызывает активизацию ряда генов, следствием чего является повышение прямой противовирусной активности клеток за счет механизмов блокады трансляции вирусной m-РНК, запуска механизмов апоптоза, активизирования латентной РНК-эндонуклеазы, что приводит к деструкции вирусной РНК [31, 34, 42, 61, 65, 70, 75, 116, 121, 176].

Интерферон может вырабатываться клетками нервной системы и осуществлять защитную роль при вирусных нейроинфекциях [11, 84].

Наряду с прямым действием на вирусную репликацию интерфероны способны активировать макрофаги и NK-клетки, потенцируют адаптивный иммунный ответ путем стимуляции повышенной мембранной экспрессии МНС классов I и II [61, 151, 169, 175, 176].

Определенно, что клетки микроглии, находящиеся в большом количестве в ЦНС, при антигенной стимуляции активируются и превращаются в типичные фагоцитирующие клетки – макрофаги [11,84].

Макрофаги играют ключевую роль в эффекторном звене клеточно-опосредованного иммунитета к внутриклеточным патогенам. Предназначение моноцитов/макрофагов при вирусной инфекции определяется их участием в продукции антител и интерферона, кооперации с лимфоцитами, фагоцитозе инфицированных клеток-мишеней или их фрагментов. Наряду с этим выполняют функцию презентации пептидов уже премированным Т-клеткам при вторичном ответе после экспрессии на поверхности макрофагальных клеток молекул МНС. Эти молекулы индуцируются под действием цитокинов, например IFN- γ , секретируемого Th1 – и NK-клетками [61, 70, 86, 99, 109, 118, 124].

С помощью набора мембранных рецепторов, белков плазмы и секреторных молекул макрофаги взаимодействуют как с лейкоцитами, так и с клетками различных тканей, реализуя врожденный и адаптивный иммунитет. Адгезия моноцитов к активизированному эндотелию происходит при взаимодействии селектинов, β_2 -интегринов, CD31, хемотаксических молекул, действующих на G-белок-связывающие рецепторы моноцитов [42, 62, 71, 118, 121, 126].

Активизированные макрофаги способны продуцировать противомикробные продукты, включая лизоцим, активные формы кислорода и азота, IL-12 и IL-18, которые увеличивают продукцию IFN- γ NK-клетками и Т-лимфоцитами, экспрессируют ряд рецепторов для С3-продуктов расщепления (CR1, CR3, CR4) и взаимодействуют с другими компонентами классического и

альтернативного пути активации комплемента, Fc-рецепторы для разных подклассов иммуноглобулинов и тд. [70, 99, 101, 104, 106, 109, 118, 126, 130].

С одной стороны, стимулированные макрофаги секретируют высокие уровни различных продуктов (IFN- γ , IL-1 и TNF α), которые усиливают воспалительный эффект и привлекают другие клетки, регулирующие активность и адгезию макрофагов. С другой стороны, макрофаги также секретируют ингибиторные молекулы (IL-10, TGF β , PGE $_2$) [126, 128, 137].

Поглощение без опсонизации, или инвазия, приводит к реализации стратегии выживания внутриклеточных паразитов. Зараженные вирусом моноциты при их преобразовании в макрофаги могут служить источником данного возбудителя в организме. Возможно, инфицированные макрофаги не обеспечивают достаточные пролиферативные сигналы и могут выделять токсические факторы, оказывающие иммунодепрессивное действие. Многие авторы считают, что фагоцитированные вирусы могут репродуцироваться в макрофагах и разносится ими по всему организму [11, 70, 84].

При энтеровирусной инфекции большое значение придается местной защите слизистых оболочек, прежде всего слизистой оболочки тонкого кишечника. Местные защитные факторы могут развиваться независимо от системного иммунитета, хотя, как правило, протекают параллельно с индукцией системной толерантности [11, 52, 84].

Макрофаги играют важную роль в процессах, развивающихся в тонкой кишке. Локализуясь в центральной части ворсинок и соединительнотканых образованиях, окружающих крипты, макрофаги обеспечивают фагоцитоз разрушенных клеток, секретируют монокины, элиминируют как свободные антигены, так и находящиеся в комплексе с IgA, могут оказывать цитотоксический эффект [2, 62, 84, 154].

Считается, что репликация энтеровирусов в лимфоцитах и моноцитах человека вызывает супрессию иммунного ответа, следствием чего становится гибель Т-лимфоцитов. Одним из механизмов иммуносупрессии при

энтеровирусной инфекции может быть нарушение синтеза интерферона клетками моноцитарно-макрофагальной системы, дисбаланс иммунорегуляции, приводящий к гиперактивности супрессорных клеток [11, 23, 70, 116].

Основное значение в защите от вирусных инфекций имеет клеточный иммунитет. Ведущим механизмом освобождения от зараженных вирусом клеток является действие НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты (CTL) и НК-клетки распознают свои мишени разными способами. CTL, относящиеся к $CD8^+$ -лимфоцитам, распознают вирусные пептиды на мембране клеток, презентированные молекулами МНС класса I. Некоторые $CD4^+$ - лимфоциты, обладающие цитотоксическими свойствами, распознают антиген, экспрессированный на мембране клеток в комплексе с молекулами МНС класса II [29, 33, 39, 55, 61, 65, 68, 95, 106, 109, 112, 142].

Рестриктированные по антигенам МНС класса I $CD8^+$ -лимфоциты вызывают гибель инфицированных клеток путем реализации перфоринов и гранзимов или через взаимодействие Fas-FasL, индуцируя апоптоз [31, 70, 112, 145, 156].

Поскольку молекулы МНС класса I играют ключевую роль в реализации активности $CD8$ - лимфоцитов, вирусы разработали стратегию подавления экспрессии молекул МНС путем интерференции с Т-клеточным распознаванием, что может привести к вирусной персистенции [7, 27, 38, 70, 106, 112, 177].

Естественные киллеры могут распознавать инфицированные клетки не экспрессирующие молекулы МНС. При реализации ответа против вирусов НК-клетки осуществляют прямой цитолиз инфицированных клеток через механизм перфорин-гранзим, стимулируют продукцию $IFN-\gamma$, который защищает клетки от инфицирования и активирует макрофагальные противовирусные механизмы, взаимодействуют с помощью своих Fc-рецепторов с антителами, реализуя

антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) [30, 33, 65, 109, 118, 124, 175].

CD4⁺-лимфоциты известны как главная популяция клеток-эффекторов в иммунном ответе на большинство вирусных инфекций, обеспечивая продукцию IFN- γ , TNF α , IL-4. В распознавании и киллинге инфицированных клеток, позитивных по MHC класса II, участвуют CD4⁺- цитотоксические лимфоциты [30, 70, 106, 120, 142, 145].

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов, с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) или 2-го типа (Th2), которые различаются по паттернам продуцируемых цитокинов и ролью в стимулировании развития иммунного ответа - по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, секретирующих IL-2 и IFN γ , ведет к стимуляции главным образом функций Т-лимфоцитов и макрофагов и к развитию клеточного типа ответа [7, 27, 38, 70, 106, 112, 177].

При большинстве вирусных заболеваний короткий инкубационный период не позволяет специфическим вируснейтрализующим антителам играть ведущую роль в реализации иммунного ответа. Однако, даже при низком титре антител в сыворотке крови, их количество может быть повышенным в жидкостях, омывающих инфицированные поверхности [11, 84].

С первых дней заболевания в иммунном ответе участвуют антитела класса M, на смену которым, через 3-5 недель приходят специфические антитела класса G [51].

Роль IgG в иммунопатогенезе подтверждается наблюдениями о длительной репликации вируса при недостаточности выработки специфических антител, при гипогаммоглобулинемии [11, 84, 93].

При энтеровирусной инфекции местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта характеризуются увеличением числа иммуноглобулинсинтезирующих клеток в собственной пластинке слизистой

оболочки кишки, отложением иммунных комплексов и комплемента, повышением пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток, угнетением их супрессорных свойств. Антитела могут образовываться иммунокомпетентными клетками ЦНС. Механизм их защитного действия заключается в нейтрализации вируса или может быть следствием комплиментзависимого лизиса вирусных частиц в присутствии специфических антител [11, 84].

Нет полного параллелизма между нарастанием титра антител в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови, что расценивается как довод в пользу локальной выработки антител в ЦНС [11,84, 144].

В последние годы формируется представление о первостепенной роли системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекций. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками инфекционного процесса [30;39].

Цитокины – это иммунорегуляторные пептиды, продуцируемые клетками иммунной системы в ответ на воздействие антигенов. Сеть цитокинов является важнейшим инструментом иммунной системы, осуществляющим взаимодействие клеток разного типа в иммунном ответе. Среди них выделяют цитокины врожденного иммунитета ($IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IFN\alpha$, $IL-8$, $IL-6$, рецепторный антагонист $IL-1$ ($IL-1R\alpha$), $IL-10$), секретируемые в основном вспомогательными клетками, и адаптивного иммунного ответа ($IL-2$, $IFN\gamma$, $IL-4$) главными клетками-продуцентами которых являются Т-хелперы 1-го и 2-го типов [37, 38, 40, 41, 61, 69, 117].

Уровни цитокинов в плазме крови отражают текущее состояние работы иммунной системы и развитие защитных реакций. Индуцированная продукция цитокинов позволяет оценить потенциальные возможности активации клеток, что очень важно для оценки иммунологической реактивности [37; 40].

Провоспалительные цитокины продуцируются и действуют через свои рецепторы на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного ответа. В эту группу включают: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IFN α , IFN γ , MIF. Альтернативную группу представляют противовоспалительные цитокины: IL-4, IL-10, IL-13 и TGF β . В регуляции специфического иммунного ответа участвуют: IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IFN γ , TGF β [3, 62, 63, 69, 84, 88, 109].

Интерлейкин 1 (IL-1) включает: IL-1 α и IL-1 β . Обе формы IL-1 взаимодействуют с общим рецептором и имеют сходные биологические свойства. IL-1 продуцируется в гемопозитических, эпителиальных, нервных клетках, является главным медиатором развития, как местной воспалительной реакции, так и острофазового ответа на уровне организма. Вместе с TNF α и IL-6 IL-1 входит в группу цитокинов с перекрывающимися биологическими свойствами: способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, анорексия, нейтрофилёз, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента. IL-1 известен своей способностью активировать синтез других цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, TNF α , TNF β , IFN β , GM-CSF, G-CSF, M-CSF. IL-1 может индуцировать собственный синтез и экспрессию рецепторов для IL-2 [37, 38, 60, 70, 104, 108, 122].

IL-1 оказывает митогенное действие в отношении астроцитов, индуцирует продукцию арахноидоновой кислоты, что указывает на роль в индукции астроглиальной пролиферации. Действуя на уровне гипоталамуса, IL-1 увеличивает или подавляет секрецию кортикотропин-релизинг-гормона, регулируя уровень АКТГ, кортикостерона, эндорфинов в крови. Доказана продукция IL-1 клетками головного мозга [131, 142].

Основными клетками-продуцентами IL-2 являются Т-лимфоциты с

фенотипом Т-хелперов. Продукция IL-2 является индуцибельной. Покоящиеся лимфоциты не экспрессируют ген IL-2. Не активизированные НК-клетки и моноциты экспрессируют β - и γ -цепи рецептора IL-2, что позволяет им связывать IL-2 с низкой аффинностью. Высокие дозы IL-2 вызывают активизацию с быстрой экспрессией α -цепи и формированием высокоаффинного рецепторного комплекса [19, 25, 37, 38, 104, 115, 124].

Покоящиеся Т-лимфоциты хелперы (CD4) и В-лимфоциты (CD20) не имеют на своей мембране ни одной из 3 субъединиц рецептора IL-2. Для индукции экспрессии рецептора эти клетки требуют антигенной или митогенной стимуляции. Цитотоксические лимфоциты в покое экспрессируют низкие количества рецептора IL-2 и для них характерен почти такой же тип ответа [37, 124].

Впервые IL-2 и его рецепторы были обнаружены в экстрактах клеток головного мозга при воспалительных процессах, вызванных вирусным инфицированием. Обнаружен стимулирующий эффект IL-2 на уровень АКТГ и кортизола в крови, что связано с влиянием на функциональную активность гипофиза. Интерлейкин-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, возбуждает реактивность нейронов гипоталамуса [38, 134, 146].

IL-2 взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами, экспрессирующимися на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках и моноцитах/макрофагах [38, 144, 162].

Основной биологический эффект IL-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, заключается в стимуляции пролиферации всех перечисленных клеточных типов. IL-2 стимулирует клеточное деление как Т-лимфоцитов хелперов, так и Т-лимфоцитов киллеров, действуя по аутокринному и паракринному типу, вызывает функциональную активность клеток. В Т-лимфоцитах IL-2 стимулирует продукцию IL-2 и усиливает цитотоксические свойства, в В-лимфоцитах стимулирует синтез

антител, NK-клетках – противоопухолевую активность, в моноцитах – продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность [38, 70, 112, 134, 165].

TNF α – полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные продуценты TNF α – моноциты и макрофаги, гораздо реже: лимфоциты крови, естественные киллеры, гранулоциты крови, T-лимфоциты. Индукторы синтеза TNF α : бактериальный липополисахарид, другие цитокины: IL1, IL2, IFN α/β , GM-CSF [39, 88, 145, 185].

TNF выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления: активирует эндотелий, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию за счет индукции экспрессии на эндотелиальных клетках адгезионных молекул и последующей трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов в очаг воспаления, активирует лейкоциты, индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IFN β , GM-CSF, обладающих синергидным с TNF α действием [70, 96, 161], продуцируется в ЦНС и определяется в спинномозговой жидкости при бактериальных менингитах. Продукция TNF α в очаге инфекции обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в очаг, усиление фагоцитоза и микробицидности фагоцитов, способствует их дегрануляции, продукции и секреции реактивных кислородных радикалов, повышению цитотоксичности фагоцитов. T-лимфоциты в процессе активации приобретают усиленную экспрессию рецепторов для IL-2 и TNF α . В синергизме с IL-2 TNF α усиливает продукцию T-клетками IFN γ . IL-10 ингибирует экспрессию рецепторов TNF- α [70, 113, 146, 148].

IFN- γ важнейший провоспалительный цитокин, который продуцируется активированными T-лимфоцитами и NK. Продукция IFN- γ T-лимфоцитами запускается при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости (MHC 1 или 2 класса), и регулируется другими цитокинами: типичным стимулятором – IL-2 и типичным ингибитором

– IL-10. Уровень продукции IFN γ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции: Th1 или Th2 [29, 86, 173].

Функция IFN γ – активация макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [39, 86, 184].

При ранней продукции IFN γ NK он участвует в обеспечении адгезии лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, что ведет к повышенной адгезии лимфоцитов. IFN γ повышает проницаемость эндотелия для макромолекул. В сочетании с TNF α он индуцирует продукцию хемокинов. Преинкубация с IFN γ сенсibiliзирует клетки к индукции TNF α . В качестве синергиста TNF α участвует в развитии синдрома кахексии [86, 104].

Неблагоприятное течение большинства вирусных и бактериальных инфекций, по-видимому, обусловлено слабым ответом Th1-типа в острой фазе болезни, о чем свидетельствует дефицит в циркуляции IFN γ по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением инфекции [70].

Для большинства клеток он является мягким ингибитором пролиферации, стимулирует митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов, вместе с тем он супрессирует активирующее действие IL-2 и IL-4 на пролиферацию Th2, но не Th1. IFN γ , повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Характер влияния IFN γ на функции Т-хелперов зависит от уровня экспрессии соответствующих рецепторов [38, 70, 107].

Очевидно, что IFN γ является главным медиатором клеточного иммунитета. Высокий уровень продукции IFN γ обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов [38, 85, 116, 120, 130].

Интерлейкин 4 (IL-4) относится к противовоспалительным цитокинам, который продуцируется Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Т-хелперов 2 (Th2). IL-4 обладает плейотропным эффектом на клетки мишени:

стимулирует поляризацию Т-хелперов в направлении Th2, индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами на IgG и IgE, активирует пролиферацию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, а NK ингибирует [38, 70, 178].

Ограниченная способность к выработке IL-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Доказано его ингибирующее действие на моноциты/макрофаги. IL-4 угнетает антитело-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимый фагоцитоз. IL-4 блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α моноцитами и макрофагами [57, 88, 120].

На основании обзора литературы отечественных и зарубежных авторов можно выделить иммунологические особенности течения менингеальной формы энтеровирусной инфекции:

1) Центральная нервная система рассматривается как забарьерный орган, отделенный от других органов и систем неспецифическим защитным механизмом – гематоэнцефалитическим барьером. В спинномозговой жидкости субарахноидального пространства помимо иммуноактивных Т – и В-лимфоцитов и их субпопуляций, естественных киллеров, макрофагов находятся гормоны и медиаторы иммунитета. Клетки микроглии являются мозговыми предшественниками макрофагов, они экспрессируют Fc-фрагмент и способны к фагоцитозу чужеродных частиц. Астроциты могут выполнять функции антигенпредставляющих клеток, они синтезируют компоненты комплемента и целый ряд цитокинов [11, 51, 84, 144, 173].

Информационные сигналы от иммунной системы к ЦНС могут передаваться с помощью IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN, TNF, химических пептидов, медиаторов [38, 70, 144].

2) Энтеровирусы способны вызывать неспецифическую модуляцию иммунологической реактивности [11, 84].

Основное значение в защите от энтеровирусных инфекций имеет клеточный иммунитет. Ведущим механизмом освобождения от зараженных вирусом клеток является действие цитотоксических лимфоцитов [29, 84, 173].

Можно предположить двоякий характер Т-лимфопении при энтеровирусной инфекции. С одной стороны, она может быть результатом миграции клеток в иммунокомпетентные органы для клеточной кооперации, происходящей в ходе иммунного ответа. С другой стороны, энтеровирусы способны размножаться в иммунокомпетентных клетках, возможно избирательное поражение Т-клеток без вовлечения в этот процесс В-лимфоцитов. Многие авторы считают, что фагоцитированные вирусы могут репродуцироваться в макрофагах и разносится ими по всему организму [11, 84].

Одним из механизмов иммуносупрессии при энтеровирусной инфекции может быть нарушение синтеза интерферона клетками моноцитарно-макрофагальной системы, дисбаланс иммунорегуляции, приводящий к гиперактивности супрессорных клеток [29, 38, 173].

3) Местная защита слизистых является определяющим фактором, препятствующим проникновению возбудителя в кровь. Местные защитные факторы могут развиваться независимо от системного иммунитета. Стимуляция секреторного иммунитета сопровождается локальной секрецией IgA с одновременной индукцией системной толерантности и наоборот [11, 84].

Недостаточность местного защитного барьера приводит к проникновению большей дозы антигена, что требует более выраженной иммунологической перестройки [11, 51, 84].

4) Антитела при энтеровирусной инфекции могут образовываться иммунокомпетентными клетками ЦНС. Механизм их защитного действия заключается в нейтрализации вируса или является следствием комплиментзависимого лизиса вирусных частиц в присутствии специфических антител [11, 84].

Нет полного параллелизма между нарастанием титра антител в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови, что расценивается как довод в пользу локальной выработки антител в ЦНС [11, 84, 144].

Если современной наукой в некоторой степени изучены особенности взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем ребенка раннего возраста и взрослого человека, то эти механизмы у подростка не до конца изучены. В монографической литературе за последние годы редкостью является любое сообщение, касающееся иммунологии подростка.

1.2. Клиническая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) относится к тем заболеваниям, с которыми врач чаще сталкивается, чем ставит этот диагноз. С одной стороны это связано с пантропизмом энтеровирусов и, следовательно, манифестацией данной инфекции в виде различных клинических вариантов. С другой стороны, диагностика ЭВИ затруднена, т.к. в настоящее время известно 73 иммунологически различных серотипа энтеровируса, что делает сложным процесс серодиагностики [50, 52, 93].

Всего выявлено 23 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 28 серотипов вирусов ЕСНО, остальные вирусы нумеруют по порядку (энтеровирусы 68-101 типов) [51, 92, 138, 144].

Согласно последней версии классификации вирусов, принятой Международным комитетом по таксономии вирусов в 2003 году в Париже и в 2006 году в Сан-Франциско и основанной на молекулярно-биологических характеристиках вирусов, энтеровирусы человека сгруппированы в пять видов (полиовирусы и энтеровирусы человека А, В, С, D), входящих в род *Enterovirus*, который относится к семейству *Picornaviridae* [51, 71, 92].

Энтеровирусы обладают кубической симметрией и икосаэдрической формой капсида. Они являются, пожалуй, самыми малыми по размеру РНК-вирусами. Диаметр вирусных частиц варьирует от 20-30 нм [125].

Геном энтеровирусов является моноцистронным, то есть имеет одну открытую рамку считывания. Вирусная РНК после вхождения в цитоплазму транслируется в виде одного полипептида с молекулярной массой около 250 кДа, который расщепляется вирусными и клеточными протеазами сначала на три полипептида, а затем на четыре структурных (участок Р1) и семь неструктурных белков: протеазу 2А, гидрофобный белок 2В, обладающий АТФазной активностью, белок 2С, имеющий гомологию с РНК-хеликазами (Р2), небольшой гидрофобный белок 3А, VPg, протеазу 3С и полимеразу 3В [20, 50, 161].

Репликация РНК вируса происходит при участии репликативного комплекса, включающего в себя все белки области Р3, а также 2В и 2С [50]. Полимеразы энтеровирусов не обладают функцией коррекции ошибок, встречающихся при репликации генома, вследствие чего геномы энтеровирусов имеют высокую частоту мутаций, поэтому даже клонированные препараты РНК-содержащих вирусов не являются генетически однородными, а представляют собой смесь квазивидов [50, 126, 144].

Таким образом, энтеровирусы генетически и антигенно высоковариабельны. И в генетическое их разнообразие вносит вклад внутривидовая рекомбинация между серотипами [168].

Обнаружение вируса в носоглоточной слизи при клинически манифестных формах и в бессимптомных случаях 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 в течение нескольких лет [153, 160].

У беременных возможно внутриутробное поражение плода [50].

Так, как в составе энтеровирусов отсутствуют липиды, то они относительно устойчивы к действию эфира, другим растворителям. Отмечается относительная устойчивость к спирту, лизолу, фенолу, рН среды (от 3 до 10). Присутствие органических веществ может оказывать защитное действие против хлорсодержащих агентов [92, 93, 168].

Инфекционность большинства энтеровирусов резко падает при температуре 50⁰С в течение 30 минут, но существуют термостабильные мутанты вируса [168].

Энтеровирусы обладают тропизмом к нервной, мышечной ткани и эпителиальным клеткам, что проявляется и в клинической картине болезни. Энтеровирусы могут вызывать гепатит, герпангину, диарею, заболевание верхних дыхательных путей и пневмонию, острый миокардит, перикардит, плеврдинию, эпидемическую миалгию, серозный асептический менингит, энцефалит и тд. [20, 51, 80].

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 этиологической причиной заболевания [51, 80, 93].

С улучшением диагностических тестов стало известно, что от 80 до 92% всех асептических менингитов вызываются энтеровирусами [52].

Несмотря на высокую повсеместную распространенность, схожесть эпидемиологии и патогенеза различных серотипов энтеровирусов, более выраженная тенденция к поражению мозговых оболочек и головного мозга присуща вирусам Коксаки и ЕСНО [51, 54, 80, 91].

С учетом воздушно-капельного пути передачи заболевания первичная репликация вируса происходит в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях респираторного тракта [51, 52, 93].

Поверхностный эпителий носоглотки и пищеварительного тракта вовлекается в инфекционный процесс еще в инкубационном периоде с 1-2 суток после заражения. При попадании в кишечник аналогичный процесс происходит в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфатических узлах. Именно вследствие этого на месте ворот инфекции возникают изменения в виде поражения слизистых оболочек: гиперемия слизистой ротоглотки, катар верхних дыхательных путей, увеличение региональных лимфатических узлов, кишечные расстройства [10, 20, 51, 91].

После накопления вируса в месте первичного размножения происходит гематогенная диссеминация возбудителя. Не исключается невральная и лимфогенная пути распространения. Учитывая высокую нейротропность энтеровирусов, следует подчеркнуть их способность проникать через гематоэнцефалитический барьер [51, 138].

Дальнейшее размножение вируса происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы и в клетках поражаемых органов. Помимо нервной системы к органам мишеням при энтеровирусной инфекции относятся: сердце, поджелудочная железа, эндотелий сосудов, печень, селезенка и тд., что является проявлением пантропизма вируса [51, 52, 138].

Размножение энтеровирусов в культурах клеток обычно сопровождается развитием характерного цитопатического эффекта [161]. Принято считать, что причиной первичного повреждения тканей является литический цикл вирусной репликации.

Окончание репликативной активности совпадает с началом циркуляции интерферона, нейтрализующих антител и мононуклеарно-клеточной инфильтрацией пораженных тканей и органов [138, 161].

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 [50, 93].

По литературным данным клиническая картина энтеровирусных менингитов описывается отдельно у детей и у взрослых пациентов. Энтеровирус имеет широкий спектр воздействия на ЦНС от легких энцефалитических и миелитических синдромов до тяжелых энцефалитов с летальным исходом [51, 71, 80, 91].

Наблюдения показали преимущественно доброкачественное течение энтеровирусного менингита. Тяжелые формы регистрировались у 6,9% детей [52] и у 10% взрослых пациентов [51].

Тяжесть состояния обусловлена выраженностью и длительностью синдрома интоксикации и неврологической симптоматикой. Об этом свидетельствует появление глубоких расстройств сознания, клонико-тонических судорог, очаговой неврологической симптоматики в виде нистагма, центрального паралича мимической мускулатуры, атаксии, появления пирамидных знаков, вовлечение стволовых структур в патологический процесс, которое может привести к летальному исходу [31, 51, 80, 91].

Манифестная стадия энтеровирусного менингита, как правило, наступает остро и в течение короткого периода достигает своего предельного развития. Острое начало заболевания отмечается у 95,2% (Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., 2008) с внезапного подъема температуры до 38-39 °С. Лихорадка, несмотря на высокие показатели, носит кратковременный характер и в преобладающем большинстве случаев нормализуется к 3-6 дню заболевания [10, 51].

Характерным для первых дней заболевания является гипертензионный синдром в виде головной боли, повторной рвоты. Головная боль носит разлитой характер, но иногда локализуется в лобной и затылочной области [80, 91].

К числу довольно частых жалоб относится рвота, которой всегда предшествует тошнота. Рвота прекращается после нормализации температуры, но возможны рецидивы при возникновении новых лихорадочных волн [10, 51, 52, 80, 91].

Гиперестезия, светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок наблюдаются у 34-35% больных. Как правило, их продолжительность совпадает с длительностью лихорадки [10, 51, 52, 80, 91].

Положительная менингеальная симптоматика выявляется у 89-90% больных при поступлении в стационар [51, 52, 91].

Менингеальный синдром обычно выражен умеренно и характеризуется мерцанием менингеальных симптомов, что в ряде случаев затрудняет постановку диагноза «менингит» [50, 91].

По литературным данным [52] у детей менингеальные симптомы характеризуются как выраженные в 86,3% случаев, сомнительные у 9,2% 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.

У всех больных детей наблюдаются умеренно выраженные катаральные проявления в виде гиперемии и зернистости задней стенки глотки и дужек. Конъюнктивит диагностируется в 13,1% случаев, увеличение печени у 15,3%, у 4,1% проявления герпангины, у 7,8% - диарея, миалгии у 5,1% детей [52, 80, 91].

Среди других характерных жалоб следует отметить диспепсические расстройства и схваткообразную боль в околопупочной области, которые отмечаются в 20-40% случаев, увеличение печени, селезенки у 10-30%

больных, урчание в животе, обложенный язык, вздутие и болезненность живота при пальпации [51].

У 26% из всех больных с энтеровирусной инфекцией выявляются клинические или лабораторные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. При этом клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы в виде глухости сердечных тонов, систолического шума на верхушке и точке Боткина регистрируются в половине случаев [20, 46, 92].

Повышение кардиоспецифических ферментов – креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы до максимального уровня достигает на третьей неделе болезни и регистрируется у 56% пациентов [52, 92].

По литературным данным вопрос о поражении печени при энтеровирусной инфекции остается дискутабельным [20, 80].

Имеются данные об увеличении размеров печени в 15,3%, повышение печеночных ферментов в 28% наблюдений, что, по-видимому, связано с тропизмом энтеровируса к гепатоцитам и как следствие – развитие синдрома цитолиза [52, 92].

Характерных изменений гемограммы при энтеровирусной инфекции у взрослых пациентов не отмечается [51]. Для пациентов детского возраста в половине случаев отмечается умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ [31, 52, 80, 91].

Учитывая слабую выраженность менингеальных симптомов, возможность их регресса на 3-5 день заболевания [51, 63, 80, 91] основным диагностическим методом для установления диагноза менингита является люмбальная пункция и исследование ликвора.

У пациентов всех возрастных групп при энтеровирусных менингитах ликвор прозрачный, под повышенным давлением (300-400мм водного столба и выше). Определяются 2-3 значные цифры плеоцитоза. В первые три дня заболевания характер ликвора смешанный с преобладанием лимфоцитов, у 25-30% преимущественно нейтрофильный, сменяющийся в последующие дни на

лимфоцитарный. Количество белка сохраняется в пределах нормы или увеличивается незначительно [10, 31, 51, 52, 80, 91].

Подобные цитологические особенности ликвора, по-видимому, отражают характер тканевой реакции организма и фазность воспалительного процесса. Именно поэтому при длительном нейтрофильном плеоцитозе наблюдается более тяжелое течение заболевания и менее благоприятный исход [51].

При гладком течение заболевания санация ликвора наступает к 18-20 дню болезни, однако встречается и затяжная санация - к 40-му дню и позже [51, 63, 91].

Характер ликвора и изменения в общем анализе крови при поступлении у 25-30% больных затрудняет постановку диагноза асептического менингита. Окончательный диагноз ставится после контроля люмбальной пункции или после получения данных о выделении РНК вируса из ликвора методом ПЦР. Что является идеальным диагностическим стандартом для диагностики асептических менингитов [20].

При проведении молекулярной диагностики наиболее часто определяют наличие в пробе VP1-района генома энтеровируса и полную или частичную последовательность нуклеотидов в VP1-области генома, поскольку результаты изучения последовательностей в этой относительно стабильной области генома, как правило, совпадают с результатами серотипирования и дают ценную информацию об индивидуальной характеристике штамма [144].

Неадекватное функционирование системы иммунитета в подростковом возрасте является основой возрастной устойчивости и приверженности организма к заболеваниям вирусной, бактериальной, паразитарной природы, а также различным иммунопатологическим реакциям, что послужило основой для постановки задач проводимого исследования.

1.3 Физиологические и иммунологические особенности подросткового возраста

Подростковый возраст чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Жан-Жак Руссо называл его «вторым рождением человека». Именно в это время окончательно реализуется индивидуальная генетически детерминированная программа развития организма с формированием определенного конституционального типа [64, 82].

Пубертат – один из наиболее ответственных периодов жизни, включающих несколько последовательных ступеней развития, контролируемых комплексом нейроэндокринных факторов. Нейросенсорные факторы и гормоны определяют соматический рост, развитие половых желез и вторичных половых признаков, изменение психического статуса, активизацию познавательной деятельности и формируют физическую и репродуктивную зрелость организма, его метаболический статус и социальную позицию [63].

По напряженности процессов, протекающих в организме, подростковый возраст занимает в онтогенезе второе место после периода новорожденности. Это состояние можно рассматривать как естественную функциональную нагрузочную пробу, связанную со сменой линейного поступательного характера созревания, свойственного детству, на бурный ростовой скачек, сочетающийся с интенсификацией всех функциональных систем [41, 63, 64].

Постоянные изменения строения тела и метаболизма в подростковом возрасте способствуют повышению реактивности и снижению резистентности организма к различным факторам внешней среды. В период пубертата значительно расширены амплитуды анатомических и физиологических норм [47].

В подростковом периоде продолжается морфофункциональное созревание различных органов и систем: совершенствуется нейронная организация коры больших полушарий, в особенности ассоциативных связей, возникают новые взаимоотношения между нервной и нейро-эндокринной системами [41].

Большие изменения происходят в эндокринной системе. Ведущая роль принадлежит гипоталамусу, который является центральной эндокринной железой, гипофизу, половым железам, надпочечникам и щитовидной железе.

В 12-18 лет гипоталамическая область и гипофиз достигают максимального структурного развития и совершенствования функций. Масса гипофиза по сравнению с его весом в дошкольном периоде увеличивается в два раза. Васкуляризация гипоталамо-гипофизарной области в возрасте 15-19 лет достигает наибольшей степени [41, 17, 18, 28].

Гипофиз, особенно его передняя доля – аденогипофиз, является центральным регулятором эндокринной функции организма, синтезирует и секретирует главные гормоны. В подростковом возрасте увеличивается и количество клеток, участвующих в выделении гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), адренкортикотропного (АКТГ) и тиреотропного (ТТГ) [36, 41].

Гипоталамус выполняет координирующие функции и связан с аденогипофизом в единую функциональную систему. Некоторые анатомические особенности гипоталамуса подростков делают его уязвимым при ряде патологических процессов [36, 48].

Гипоталамус подростков имеет развитую сосудистую сеть [41], характеризующуюся высокой проницаемостью для крупных белковых молекул, что облегчает проникновение токсических и нейротропных агентов, в том числе вирусов. С одной стороны близость гипоталамических ядер к ликворным путям облегчает получение химической информации из организма и удаление продуктов жизнедеятельности, с другой стороны это делает гипоталамус чувствительным к колебаниям внутричерепного давления. К повреждающим гипоталамус факторам относятся психотравмирующие ситуации, черепно-мозговые травмы, менингит, интоксикации, тяжелые вирусные инфекции [9, 17, 18, 47].

Гипоталамус подростка более чувствителен к регуляции по типу обратной связи со стороны половых желез, чем гипоталамус взрослых людей. Пубертатный период может способствовать развитию гипоталамической дисфункции. При гипоталамическом синдроме пубертатного периода (ГСПП) имеет место нарушение нейротрансмиттерной регуляции тропных функций гипофиза [18, 64], гиперактивация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона [36, 41, 48].

Бурное анатомическое развитие гипоталамо-гипофизарной системы приводит к усилению ее гормональной активности. Увеличение выработки СТГ проявляется усиленным ростом. Влияние СТГ на рост уменьшается по мере усиления активности половых гормонов, в дальнейшем он продолжает участвовать только в обмене веществ и регенерации тканей. Содержание СТГ в сыворотке крови юношей и девушек в возрасте 15-18 лет одинаково [41], хотя у девушек в возрасте 15-18 лет его уровень продолжает повышаться.

У подростков возрастает выработка ТТГ, что приводит к увеличению содержания тиреоидных гормонов [36]. На фоне повышения уровня свободного тироксина и продуктов его метаболизма может возникнуть юношеская гиперплазия щитовидной железы.

Юношеская гиперплазия щитовидной железы может несколько предшествовать установлению менструального цикла или совпадать с ним, исчезая спонтанно через 3-4 года после окончания пубертации [36, 41].

Гормоны щитовидной железы обеспечивают ускорение окислительных процессов в клетках, необходимы для роста и дифференцировки тканей, особенно для развития мозга, зубов, мышечной ткани, стимулируют рост и развитие костной ткани за счет остеогенной активности и усиленного созревания костей [18, 41].

Без этого физиологического повышения функции щитовидной железы невозможно нормальное развитие половой системы. Возрастающее влияние

щитовидной железы в период полового созревания можно объяснить и повышение чувствительности тканей к тиреоидным гормонам [17, 36].

Активация гипоталамических механизмов служит индуцирующим фактором в начале функционирования репродуктивной системы. В период полового созревания концентрация ФСГ и ЛГ в плазме повышается в 2-4 раза, экскреция с мочой ФСГ – в 4-8 раз, а ЛГ – в 8-30 раз независимо от пола. Созревание нейросенсорных структур гипоталамуса, возрастание секреции гонадотропинов стимулирует ферментативные и пролиферативные процессы в яичниках, приводя к усилению биосинтеза половых гормонов. Значительно увеличивается выделение эстрадиола и эстрогена. Уровень андрогенов у юношей ко времени половой зрелости повышается в 20-30 раз. Экскреция тестостерона с мочой повышается в среднем в 3,5 раза, хотя их уровень не достигает среднего уровня мужчин репродуктивного возраста [17, 36, 82].

В подростковый период глубокие изменения претерпевает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Усиленно вырабатывается АКТГ, резко возрастает андрогенная и главным образом глюкокортикоидная функция коры надпочечников. Глюкокортикоиды надпочечников необходимы в адаптационных, пластических и формообразовательных процессах, особенно большое значение приобретают в подростковом возрасте [28, 41].

Особенно важно противовоспалительное действие глюкокортикоидов за счет неоглюкогенеза и жиромобилизирующего эффекта, обеспечивающего организм необходимой энергией. Антиаллергический механизм связан с антигистаминным действием, уменьшением образования антител и торможением связывания их с антигеном. Глюкокортикоиды оказывают выраженное влияние на кроветворение, повышая содержание гемоглобина, нейтрофилов и уменьшая количество лимфоцитов [41, 63].

Функция инсулярного аппарата у подростков усиливается. Отмечено наиболее низкое содержание инсулина в крови, что можно объяснить наиболее

активным его вовлечением в обменные процессы именно в этом возрасте и тормозящим эффектом СТГ на его секрецию [36, 41, 78].

Динамика общего физического и полового развития находится в зависимости от нейроэндокринной перестройки, становления гонадотропной функции гипофиза, гормональной активности гонад. Функция каждой железы в большей или меньшей степени зависит от перестройки другой железы. Гормоны периферических эндокринных желез оказывают, в свою очередь, влияние на ЦНС, и, прежде всего, на подбугорье [17, 36, 41, 78].

Причина лабильности нейроэндокринной, сердечно-сосудистой и многих других систем организма, а также обменных процессов у подростков имеет в своей основе не только динамику концентрации гормонов, ферментов и медиаторов, но и изменяющуюся реактивность тканей; последняя в подростковом возрасте повышается ко многим факторам внешней и внутренней среды [18, 48].

Особенности нейроэндокринного статуса подростков оказывают влияние на функционирование иммунной системы [83].

Наиболее четко прослеживается связь клеточного иммунитета и тимуса, который обеспечивает дифференцировку и пролиферацию первичных стволовых лимфоидных клеток, вырабатывает гормон тимозин, который придает лимфоцитам иммунологическую компетентность. В период пубертации особенно выражены процессы инволюции тимуса, уменьшение его массы [64, 78, 81].

Ведущее значение в развитии острой инволюции тимуса принадлежит реактивным сдвигам в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, преимущественно повышению уровня кортикостероидов в крови, под действием которых в тимусе развивается острая инволюция, фазы которой повторяют фазы стресс реакции. Аналогичное действие оказывает паратиреоидный гормон, прогестерон, тестостерон, андрогены [18, 64].

Стимулирующим действием обладают гормоны передней доли гипофиза, особенно соматотропный гормон и тиреотропин [41]. При их дефиците имеет место недоразвитие клеточного иммунитета.

Пролиферативный эффект на тимус оказывает ФСГ, пролактин играет основную роль в регулируемой тимусом иммунной дифференциации [18].

Поэтому иммунная реактивность теснейшим образом связана с нейроэндокринной регуляцией.

Одним из кандидатов на роль посредника взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем являются макрофаги, секретирующие такие иммунорегуляторные факторы, как IL-1, IL-6, TNF, тромбоцитоактивирующий фактор и тд. [37, 56, 78].

Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наблюдаемое в пубертатном периоде: увеличение секреции ГКС, уменьшение количества рецепторов к глюкокортикоидным гормонам во многих тканях, снижение их метаболизма, повышение уровня циркулирующего АКТГ, пролактина и других гормонов, приводит к ингибированию функциональной активности макрофагов [16, 18, 26, 36].

Глюкокортикоиды снижают поглотительную, переваривающую, цитотоксическую и секреторную активность макрофагов. Макрофаги чувствительны к действию половых гормонов: эстрогены угнетают монопоэз в костном мозге, эстрогены являются активаторами фагоцитоза [16, 36].

Угнетающее действие на иммунную систему подростков оказывает лабильность психики, вегетативной нервной системы. Длительный стресс обуславливает выраженную инволюцию тимико-лимфатической системы, угнетает костномозговое кроветворение, тормозит механизмы клеточного иммунитета, киллерную активность Т-лимфоцитов, ослабляет эффективность иммунного надзора [28, 47].

Иммунный дефицит может быть обусловлен дефицитом неорганических веществ: железа, меди, цинка, йода, селена, магния. Установлено резкое

угнетение клеточного иммунитета, как при железодефицитной анемии, так и при латентном дефиците железа. Недостаток меди приводит к нейтропении, снижение магния вызывает снижение уровней иммуноглобулина [35].

По данным иммунологических исследований в подростковом возрасте отмечается наличие иммунодефицита – это пятый критический период иммуногенеза. Клеточное звено иммунитета подавляется под действием половых и стероидных гормонов, длительного стресса и нервных перегрузок [64, 76, 78].

Таким образом, в подростковом периоде происходят значительные морфофункциональные перестройки, характерна высокая активность обменных процессов, усиление клеточной и тканевой дифференцировки. Следствием этого является снижение функциональных и адаптационных возможностей организма подростка [18, 26, 28, 36, 83].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

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

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. Группы сравнения составили 16 детей, с энтеровирусной инфекцией, менингеальной формой в возрасте с 7 до 14 лет и 37 взрослых пациентов в возрасте с 19 до 40 лет (рис. 1).



Рис.1. Дизайн исследования

Распределение пациентов с учетом пола и возраста представлено в таб. 1.

Распределение больных энтеровирусной инфекцией по полу и возрасту

Возраст больных	Пол				Всего
	мужской		женский		
	абс.	%	абс.	%	абс.
7-14 лет	12	75	4	25	16
14-18 лет	23	64	13	36	36
Старше 19 лет	19	51	18	49	37
Итого	54	61	35	39	89

Критерием постановки диагноза явились: характерный клинический симптомокомплекс, типичные изменения в анализе ликвора. Из исследования 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).

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 нейрогуморальной перестройки организма и в связи с направлением их на лечение и динамическое наблюдение из педиатрической в общетерапевтическую сеть.

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. Анализ данных проводился в динамике: на первой и третьей неделе заболевания (острый период и период реконвалесценции). Для определения достоверности различий предварительно уточнены в абсолютном содержании аналогичные параметры у здоровых лиц [32; 49] (таб. 2).

Иммунологические показатели у здоровых детей и взрослых (M±m)

Показатель	Дети (n=30)	Подростки (n=30)	Взрослые (n=25)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,9±0,62	6,6±0,77	6,57±2,8
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	3,3±0,37	3,56±0,2	3,6±1,7
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,4±0,02	0,41±0,03	0,31±0,02
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,3±0,27	2,6±0,18	2,7±0,55
CD ₃ , ($10^9/\text{л}$)	1,65±0,2	1,8±0,15	1,79±0,28
CD ₄ , ($10^9/\text{л}$)	0,84±0,05	0,97±0,1	0,96±0,01
CD ₈ , ($10^9/\text{л}$)	0,42±0,07	0,75±0,05	0,97±0,09
CD ₁₆ , ($10^9/\text{л}$)	0,29±0,09	0,23±0,03	0,3±0,2
CD ₃₊ /INF γ^+ sp ($10^9/\text{л}$)	0,032±0,11	0,05±0,009	0,03±0,02
CD ₃₊ /INF γ^+ st ($10^9/\text{л}$)	0,5±0,08	0,6±0,07	0,5±0,19
CD ₃₊ /TNF α^+ sp ($10^9/\text{л}$)	0,082±0,025	0,05±0,01	0,08±0,05
CD ₃₊ /TNF α^+ st ($10^9/\text{л}$)	0,77±0,12	0,79±0,01	0,77±0,2
CD ₃₊ /IL2 ⁺ sp ($10^9/\text{л}$)	0,037±0,011	0,02±0,006	0,037±0,025
CD ₃₊ /IL2 ⁺ st ($10^9/\text{л}$)	0,64±0,29	0,39±0,04	0,6±0,2
CD ₃₊ /IL4 ⁺ sp ($10^9/\text{л}$)	0,07±0,02	0,02±0,008	0,024±0,01
CD ₃₊ /IL4 ⁺ st ($10^9/\text{л}$)	0,24±0,05	0,04±0,006	0,07±0,06
ФА нейтр., ($10^9/\text{л}$)	3,0±0,31	3,1±0,02	3,05±0,73
ФА моноц., ($10^9/\text{л}$)	0,17±0,02	0,31±0,02	0,18±0,04
БА, (%)	33,4±1,2	40,3±2,5	43,78±12,1
НСТ sp, (%)	8,2±1,0	7,2±0,98	9,8±1,0
НСТ st, (%)	16,2±1,7	21,1±2,7	-
CD ₂₀ , ($10^9/\text{л}$)	0,29±0,05	0,43±0,04	0,23±0,015
IgG, (г/л)	12,4±1,3	10,6±1,1	13,5±1,3
IgM, (г/л)	0,98±0,2	0,97±0,09	1,0±0,32
IgA, (г/л)	1,5±0,1	1,7±0,19	1,8±0,9
ЦИК, (ед)	62,5±3,7	60,8±2,5	76,75±7

2.2. Лабораторно-инструментальные методы

У всех 89 больных проводились следующие исследования: общий анализ крови, клинический анализ ликвора, исследование иммунного статуса.

Параметры общего анализа крови определялись с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex («ABX»). Исследование проводилось в динамике острого периода на 1-7 и 15-21 день заболевания.

С помощью коммерческих тест-систем («NOVATEC Immunodiagnostica», Германия) осуществлялось определение IgM и IgG антител к *Borrelia burgdorferi* и вирусу клещевого энцефалита.

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».

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

Имунофенотипирование 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 М, G, А 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 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 фиколл-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН γ и ФНО α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брефельдина А при 37°C , в атмосфере 5 % CO_2 . В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 $\mu\text{g/ml}$). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) реконъюгированных анти-ИЛ2-, ИЛ4-, ИФН γ - и ФНО α -антител (Caltag).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный 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 аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн. в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37°C , 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 пропидиум иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30 – 40 мин пробы анализировали на проточном цитометре «FACSCan» (Becton Dickinson).

Для оценки поглотительной активности (АФ) нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный 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 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-меченые бактерии).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых людей соответствующих возрастных групп, представленными в сборнике научных статей «Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей» (Екатеринбург, 2003) и [89].

Анализ преимущественной направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типа проведен с использованием индекса поляризации (ИП), который рассчитывался по формуле (Богданова Л.В., Лагерев Ю.Г., 2003) [89]:

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

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

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.

С целью анализа количественных данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Нормальным считалось распределение признака симметричное относительно своего среднего значения. При этом среднее значение, мода и медиана распределения признака совпадали. Приблизительно 68% значений признака находились в интервале $M \pm \sigma$, 95% - в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% - в интервале $M \pm 3\sigma$ [69; 94].

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 [69; 94].

В зависимости от вида распределения и типа исследуемого признака использовались два класса статистических методов – параметрические и непараметрические. Параметрические методы применялись к количественным признакам, имеющим нормальное распределение. Непараметрические методы допускались к количественным признакам независимо от вида их распределения.

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 [69; 94].

В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – t-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона [69; 94].

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» [69; 94].

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 [69; 94].

Для описания взаимосвязи признаков допускались методы параметрического корреляционного анализа Пирсона (r) – для исследования нормально распределенных количественных признаков и непараметрические методы: Спирмена (r), Кендала (τ) – для выявления корреляции количественных признаков независимо от вида их распределения, количественного и качественного признака, двух качественных признаков [69; 94].

Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Единицы измерений приведены в системе СИ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием модуля «Nonparametric Statistics» ППП «STATISTICA». Для оценки значимости различий между средними величинами сравниваемых групп использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. Клиническая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции у подростков в сравнении с детьми и взрослыми больными

При изучении клинической картины менингеальной формы энтеровирусной инфекции у больных подросткового возраста, под наблюдением находилось 36 пациентов в возрасте от 15 до 18 лет, 11 месяцев. Группы сравнения составили 37 пациента старше 19 лет и 16 детей до 14 лет, 11 месяцев.

Клиническая картина заболевания изучена в зависимости от возраста. Все наблюдаемые больные имели менингеальную форму энтеровирусной инфекции средней степени тяжести и находились на лечение в инфекционных отделениях МУ «ГКБ №40».

Диагноз менингита подтвержден ликворологически. Этиологическая диагностика проводилась методом ПЦР – обнаружение РНК вируса в ликворе (95%) и серологическое исследование крови в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней.

По данным эпидемиологического анамнеза бытовые контакты с лихорадящими больными в течение возможно максимального инкубационного периода отмечены у 40,2% больных. Заболевание чаще регистрировалось в летнее время (июль-август) – 86,7% случаев.

Острое начало болезни у больных подросткового возраста отмечалось у 32 пациентов - 88% и характеризовалось появлением симптомов инфекционного токсикоза, озноба, выраженной слабости, повышения температуры до фебрильных цифр. В 12% случаях (n=4) начало заболевания постепенное с явлений слабо выраженной интоксикации в виде слабости, недомогания, субфебрильной температуры в течение 3-4 дней.

В 67% (n=24) случаев больные подростковой возрастной группы были госпитализированы в первые три дня от начала заболевания.

Основной клинический симптомокомплекс менингеальной формы энтеровирусной инфекции у пациентов - подростков разворачивался на первой неделе заболевания и включал симптомы общего токсикоза, повышение температуры от субфебрильных до фебрильных цифр, головную боль различной степени выраженности, тошноту, рвоту, катаральные явления, при поступлении регистрировались менингеальные симптомы.

В 55,6% (n=20) случаев у пациентов основной группы с первого дня заболевания отмечались симптомы, косвенно указывающие на наличие менингита: головная боль, тошнота, рвота и боль при движении глазных яблок, как проявление общемозговой симптоматики. У 44,4% (n=16) подростков первый день болезни характеризовался преобладанием интоксикационных и катаральных симптомов – слабость, недомогание, боль и першение в горле.

При госпитализации у всех пациентов 100% (n=36) выявлена гиперемия и зернистость слизистой гортаноглотки, которая сохранялась в течение первой недели от начала заболевания.

Субъективно жалобы на катаральные явления в виде першения, боли в горле выявлены у 36,1% больных (n=13), которые наблюдались с первых дней болезни. Общая длительность катарального синдрома составила $2,3 \pm 0,4$ дня. Максимальная длительность катарального синдрома в подростковой группе – восемь дней.

Повышение температуры - один из наиболее характерных симптомов, наблюдаемых у всех пациентов подростковой возрастной группы. У большинства подростков 86,1% (n=31) температурная реакция, являлась первым симптомом заболевания, в 44,5% (n=16) случаев в первый день болезни температура повышалась до фебрильных цифр. В то же время 41,6% (n=15) пациентов, входящих в основную группу, не отмечали повышения

температуры выше субфебрильных показателей на протяжении всего заболевания.

Для течения энтеровирусной инфекции у подростков не было характерно длительное сохранение температурной реакции. Повышение температуры у подростков наблюдалось только на первой неделе болезни. Средняя длительность лихорадочного периода составила $4,1 \pm 0,4$ дня, повышение температуры до фебрильных цифр наблюдалась в течение $1,9 \pm 0,3$ дней. Интервал температурной реакции у подростков составил от 1 до 9 дней.

Головная боль как наиболее постоянный и характерный симптом болезни наблюдалась у всех больных основной группы и групп сравнения.

Церебралгия у пациентов основной группы зарегистрирована в 100% ($n=36$) случаев, как правило, в 55,6% ($n=20$) головная боль у подростков отмечалась с первого дня заболевания, 5,5% ($n=2$) пациентов появление головной боли относят к концу первой недели от начала болезни. Большинство больных характеризовали цефалгию, как выраженную, диффузную или локализованную в височно-теменной области. Только у 22,3% ($n=8$) боль в голове была умеренной или слабой выраженности. Средняя продолжительность сохранения жалоб на головную боль составила $5,4 \pm 0,4$ дня, максимально до 9 дня заболевания.

Жалобы на тошноту и рвоту предъявляли 80,8% ($n=29$) больных подросткового возраста. Частота рвоты не превышала 2-3 раза в день. Многократной рвоты не наблюдалось ни у одного больного. В первый день заболевания на рвоту жаловались 44,5% ($n=16$) больных. Длительность сохранения жалоб на тошноту и рвоту составила $2,03 \pm 0,3$, максимально до 6 дней

Менингеальные симптомы и очаговые неврологические симптомы могли быть оценены только с момента первичного осмотра больного в стационаре. У пациентов с энтеровирусным менингитом в подростковой группе не зафиксировано очаговой неврологической симптоматики, грубой ригидности

затылочных мышц и резко выраженного симптома Кернинга. У подростков определялись слабо выраженные или сомнительные менингеальные симптомы. В данной возрастной группе ригидность затылочных мышц сохранялась до $6,7 \pm 0,7$ дня заболевания, симптом Кернинга до $7,9 \pm 0,7$ дня, симптом Брудзинского до $6,2 \pm 0,8$ дня от начала болезни. Максимальная длительность выявления симптома Кернига составила 16 дней.

Клиническая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции у больных в возрасте с 15 до 18 лет позволила выделить симптомы, встречающиеся с наибольшим постоянством. К ним относятся: лихорадка, головная боль, тошнота и рвота, симптомы раздражения оболочек головного мозга.

К редко наблюдаемым симптомам мы отнесли экзантему – 4 случая или 11,1%. Сыпь зафиксирована на первой неделе от начала болезни. Экзантема была представлена бледно-розовой пятнистой сыпью, длительность наблюдения высыпаний составила 2-3 дня.

Продолжительность выявления основных клинических симптомов менингеальной формы ЭВИ у подростков представлена на рис. 2.

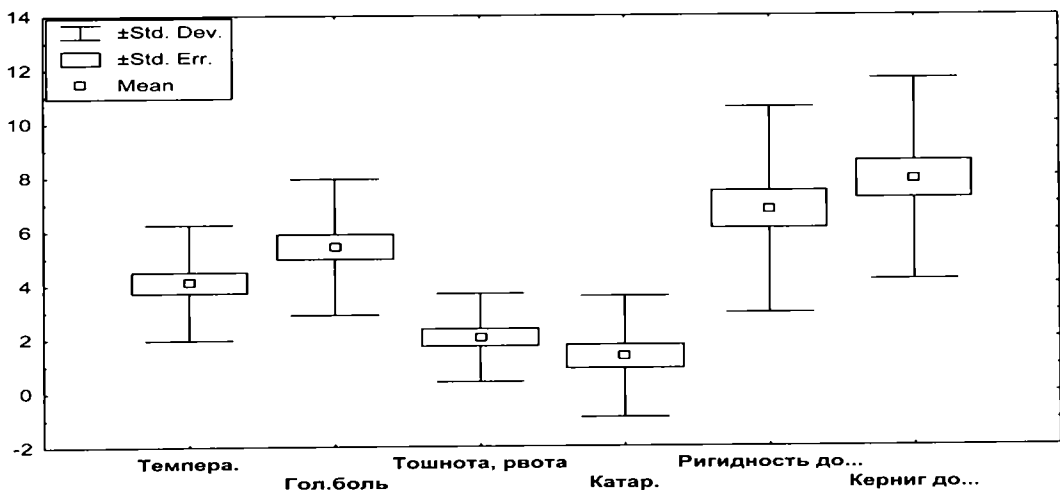


Рис.2 Продолжительность выявления клинических симптомов энтеровирусного менингита у подростков (дни)

Частота наблюдения основных клинических симптомов менингеальной формы ЭВИ в первый день заболевания у подростков, в сравнении с началом заболевания у детей и взрослых пациентов (в процентном отношении) представлена в таб. 3.

Таблица 3

Частота клинических симптомов ЭМ в различных возрастных группах

№	Клинические симптомы	Возрастные группы					
		Подростки, n=36		Дети n=16		Взрослые n=37	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Острое начало заболевания	32	88	15	93,7**	26	70*
2	Катаральные симптомы	13	36,1	8	50**	7	19*
3	Температура в первый день болезни	31	86,1	15	93,7	25	67,5*
4	Фебрильная температура в первый день болезни	16	44,5	7	43,7	17	46,6
5	Головная боль с первого дня заболевания	20	55,6	14	87,5**	20	54,05
6	Тошнота и рвота с первого дня	16	44,5	8	50	8	21,6*

Примечание: * - снижение частоты ($p < 0,05$) выявления симптома в группе сравнения; ** - увеличение частоты выявления симптома ($p < 0,05$) в группе сравнения

Катаральные явления в виде першения, боли в горле имели место у 50% ($n=8$) детей и наблюдались с первых дней заболевания. Продолжительность катарального синдрома не превышала $1,25 \pm 0,14$ дня. Катаральные симптомы выявлены у 19% ($n=7$) взрослых, средняя продолжительность катарального симптома $3,2 \pm 0,6$ дня, максимально до 7 дня болезни.

В детской возрастной группе отмечено повышение температуры с первого дня болезни у 93,7% ($n=15$) пациентов, у 43,7% ($n=7$) до фебрильных

цифр. Повышение температуры только до субфебрильного уровня было отмечено у 50% (n=8) детей. Для больных детского возраста была характерна более короткая, чем у подростков, длительность периода повышения температуры. Средняя продолжительность температурной реакции составила $2,3 \pm 0,3$ дня, средняя длительность фебрильной лихорадки составила $0,8 \pm 0,05$ дней.

Среди взрослых пациентов температурная реакция в первый день болезни зафиксирована у 67,5% (n=25), у 46% (n=17) в первый день отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. У 21,5% (n=8) взрослых температура не превышала субфебрильного уровня. Длительность температурной реакции у взрослых составила $5,0 \pm 0,57$ дней, длительность повышения температуры до фебрильных цифр $2,3 \pm 0,3$ дня, максимальная длительность периода повышения температуры у взрослых составила 10 дней.

Жалобы на головную боль с первого дня заболевания предъявляли 87,5% (n=14) детей. Средняя продолжительность сохранения жалоб на головную боль у пациентов детского возраста составила $2,68 \pm 0,32$ дней. Интервал наблюдения симптома составил от 2 до 10 дней.

Взрослые пациенты жаловались на головную боль с первого дня болезни в 54,05% (n=20) случаев, 11% (n=4) характеризовали головную боль в первый день, как выраженную, в 11% (n=4), головная боль появлялась к концу первой недели заболевания. Длительность сохранения жалоб на головную боль у взрослых больных составила $7,5 \pm 0,17$ дней. Цефалгия у взрослых пациентов наблюдалась от 3 до 14 дней.

У детей тошнота и рвота в первый день болезни была в 50% (n=8) случаев. Для пациентов детского возраста была характерна многократная рвота, длительность жалоб $1,25 \pm 0,1$ дня, максимально в течение двух дней.

Среди взрослых тошнота и рвота наблюдалась у 67,6% (n=25), с первых дней заболевания у 21,6% (n=8) больных, средняя продолжительность $2,0 \pm 0,8$ дня и могла сохраняться до 7 дня болезни.

У детей общемозговые симптомы с первого дня заболевания наблюдались у 68,7% (n=11) пациентов и характеризовался интенсивными головными болями и многократной рвотой.

Жалобы, косвенно указывающие на наличие менингеальных симптомов, в первый день болезни, отмечены только у 40,5% (n=15) взрослых больных энтеровирусным менингитом. В остальных случаях тошнота, рвота, светобоязнь, боль в глазных яблоках появлялись после третьего дня от начала болезни.

Длительность основных клинических симптомов у пациентов различных возрастных групп представлена в таб. 4.

Таблица 4

Длительность выявления симптомов энтеровирусного менингита
в различных возрастных группах, дни

Симптомы (дни)	Длительность в днях (M±m)		
	Подростки (n=36)	Дети (n=16)	Взрослые (n=37)
Продолжительность лихорадки, в днях	4,1±0,4	2,3±0,28*	5,0±0,5
Продолжительность фебрильной лихорадки, в днях	1,9±0,3	0,8±0,05*	2,3±0,3
Продолжительность головной боли, в днях	5,4±0,4	2,6±0,32*	7,5±0,7**
Продолжительность тошноты и рвоты, в днях	2,03±0,3	1,25±0,1*	2,0±0,5
Ригидность затылочных мышц, до дня болезни	6,7±0,7	4,56±0,5*	9,0±0,6**
Симптом Кернига, до дня болезни	7,9±0,6	3,7±0,6*	9,2±0,8

Примечание: * - уменьшение продолжительности выявления симптома ($p<0,05$) в группе сравнения (в сравнении с показателем в группе подростков), дни; ** - увеличение продолжительности выявления симптома ($p<0,05$) в группе сравнения (в сравнении с показателем в группе подростков), дни

Сравнение показателей, характеризующих клиническую картину энтеровирусного менингита у пациентов различных возрастных групп, реализовано в модуле «Nonparametrics / Distrib.», ППП Statistica.

Достоверно значимых различий в продолжительности температурной реакции, тошноты и рвоты, в группе подростков и взрослых пациентов не выявлено ($p > 0,05$), у пациентов основной группы в сравнении со взрослыми больными определяется уменьшение продолжительности выявления менингеальных симптомов, головной боли ($p < 0,05$).

При сравнении группы пациентов подросткового возраста и детей обнаружены следующие различия: увеличение длительности лихорадочного периода у подростков в сравнении с детьми ($p < 0,05$; $z = 2,2$); увеличение длительности регистрации головной боли ($p < 0,01$; $z = 3,2$); увеличение продолжительности тошноты и рвоты ($p < 0,05$; $z = 2,08$); увеличение периода выявления менингеальных симптомов ($p < 0,05$; $z = 2,5$).

Следует отметить, что по особенностям начала заболевания, пациенты подростковой возрастной группы занимают промежуточное положение в сравнении с взрослыми пациентами, у которых острое начало болезни было в 70% случаев и детьми, для которых острое начало было характерно в 93,7% наблюдаемых случаев.

По длительности наблюдения основных клинических симптомов выявлены отличия с детской группой ($p < 0,05$) и различия в длительности наблюдения менингеальных симптомов с взрослыми пациентами ($p < 0,05$).

Поведенный анализ клинических симптомов энтеровирусного менингита у подростков, в зависимости от гендерных различий, не выявил достоверно значимых различий в продолжительности выявления симптомов заболевания у юношей и девушек ($p > 0,05$).

Продолжительность выявления симптомов заболевания у подростков в зависимости от пола пациентов представлена в таб. 5.

Длительность наблюдения симптомов энтеровирусного менингита у подростков в зависимости от пола

Симптомы (дни)	Подростки (M±m)		
	Девушки n=13	Юноши n=23	p
Температура	3,5±0,5	4,2±0,5	p=0,3
Головная боль	5,8±0,8	5,0±0,5	p=0,8
Тошнота и рвота	1,7±0,4	2,2±0,4	p=0,3
Менингеальные симптомы	7,4±1,3	8,0±0,8	p=0,9

Примечание: p₁-сравнений показателей группы девушек и группы юношей

3.2. Характеристика показателей ликвора при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у подростков в сравнении с детьми и взрослыми пациентами

Для пациентов подросткового возраста с менингеальной формой энтеровирусной инфекции в острый период болезни был характерен преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз ликвора. Средний показатель плеоцитоза ликвора составил $141,6 \pm 26,1 \times 10^6/\text{л}$, минимальный - $12 \times 10^6/\text{л}$, максимальный - $581 \times 10^6/\text{л}$.

Преимущественно лимфоцитарный характер цитоза ликвора наблюдался в 55,6% наблюдений (n=20), преимущественно нейтрофильный – 44,4% (n = 16). Низкоцитозный ($99 \times 10^6/\text{л}$ и менее) ликвор был у 47,2% (n=17) больных основной группы, трехзначные показатели плеоцитоза ликвора выявлены в 52,8% (n=19) случаев.

Показатели исследования ликвора у больных различных возрастных групп с менингеальной формой энтеровирусной инфекцией в острый период заболевания представлены в таб. 6.

Таблица 6

Показатели исследования ликвора в острый период при энтеровирусном менингите у подростков, детей и взрослых пациентов ($10^6/\text{л}$)

Показатель	Подростки ($M\pm m$)	Дети ($M\pm m$)	Взрослые ($M\pm m$)	p_1	p_2
Цитоз ($10^6/\text{л}$)	141,6 \pm 26,1	317,6 \pm 60,3	109,9 \pm 30,2	$p_1 = 0,04$	$p_2 = 0,12$
Лимфоциты ($10^6/\text{л}$)	84,2 \pm 21,7	94,2 \pm 29,4	48,4 \pm 9,5	$p_1 = 0,4$	$p_2 = 0,2$
Нейтрофилы ($10^6/\text{л}$)	57,4 \pm 11,01	220,0 \pm 49,1	65,6 \pm 24,7	$p_1 = 0,02$	$p_2 = 0,3$
Белок (мг/л)	475,0 \pm 29,9	527,9 \pm 58,5	541,6 \pm 55,5	$p_1 = 0,8$	$p_2 = 0,4$

Примечание: p_1 -сравнений показателей основной группы и группы детей; p_2 -сравнений показателей основной группы и группы взрослых

В острый период заболевания не выявлено различий в стартовых показателях ликвора у пациентов подросткового возраста и взрослых ($p > 0,05$).

У пациентов детской возрастной группы отмечается повышение стартового показателя цитоза ликвора в сравнении с показателем в группе подростков ($p < 0,05$; $t = 2,1$), преимущественно за счет нейтрофилов ($p < 0,05$; $t = 2,2$), что обусловлено, по-видимому, более ранними сроками проведения исследования у больных детского возраста.

Исследование показателей ликвора в период реконвалесценции проводилось на 18-20 день болезни (таб.7).

Таблица 7

Показатели исследования ликвора в период реконвалесценции при энтеровирусном менингите у подростков, детей и взрослых пациентов ($10^6/\text{л}$)

Показатель ($10^6/\text{л}$)	Подростки ($M\pm m$)	Дети ($M\pm m$)	Взрослые ($M\pm m$)	p_1	p_2
Цитоз	23,6 \pm 4,1	20,7 \pm 2,8	28,0 \pm 5,2	$p_1 = 0,07$	$p_2 = 0,5$
Лимфоциты	16,8 \pm 3,3	16,8 \pm 2,2	24,9 \pm 4,6	$p_1 = 0,3$	$p_2 = 0,3$
Нейтрофилы	6,8 \pm 2,0	3,8 \pm 1,1	2,8 \pm 1,0	$p_1 = 0,5$	$p_2 = 0,6$
Белок (мг/л)	500,4 \pm 66,5	444,2 \pm 54,7	446,1 \pm 59,6	$p_1 = 0,9$	$p_2 = 0,4$

Примечание: p_1 -сравнений показателей основной группы и группы детей; p_2 -сравнений показателей основной группы и группы взрослых

В период ранней реконвалесценции на 18-20 день заболевания не наблюдалось различий в показателях плеоцитоза ликвора у пациентов основной группы и групп сравнения ($p>0,05$) (рис. 3).

У пациентов подростковой группы средние показатели цитоза ликвора на третьей неделе составили $23,6\pm 4,1\times 10^6/\text{л}$, интервал значения плеоцитоза составил от 3 до $72\times 10^6/\text{л}$.

У пациентов группы сравнения – дети на 18-20 день болезни, при энтеровирусном менингите, колебания плеоцитоза ликвора находились в интервале от 4 до $43\times 10^6/\text{л}$, у взрослых больных от 7 до $62\times 10^6/\text{л}$.

У подростков юношей плеоцитоз 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. Гендерных различий в уровне цитоза у подростков в период реконвалесценции не выявлено ($p>0,05$).

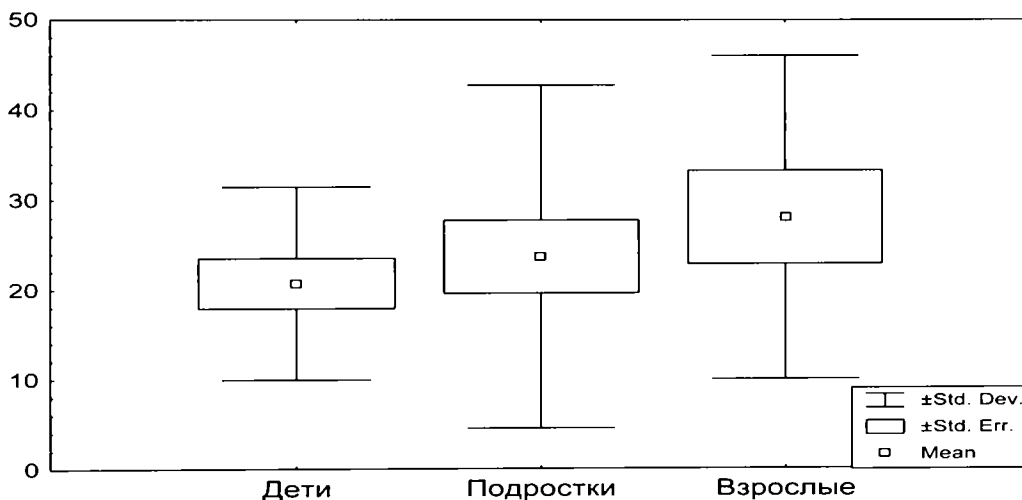


Рис. 3. Уровень плеоцитоза ликвора на 18-20 день в различных возрастных группах ($10^6/\text{л}$).

Проведенный анализ клинических симптомов и анализ показателей плеоцитоза ликвора у пациентов подросткового возраста, детей и взрослых выявил следующие особенности:

1) по выраженности общеинфекционных и менингеальных симптомов в начальный период заболевания, больные подростковой группы отличаются от пациентов детской группы и взрослых больных;

2) длительность выявления симптомов менингеальной формы энтеровирусной инфекции у подростков отличается от длительности симптомов в группе детей;

3) у пациентов детского возраста в острый период наблюдались более высокие показатели плеоцитоза ликвора за счет повышения нейтрофилов, чем у подростков;

4) на 18-20 день заболевания не происходило нормализации ликвора во всех возрастных группах;

5) в группе подростков не наблюдается гендерных различий в продолжительности выявления клинических симптомов заболевания и уровне плеоцитоза ликвора на третьей неделе течения энтеровирусного менингита.

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Согласно современным представлениям «иммунный статус человека» - это совокупность лабораторных показателей, характеризующих количественную и функциональную активность клеток иммунной системы.

Ранние стадии инфекции – это часто «соревнование на скорость» между вирусом и системой защиты микроорганизма (Мейл Д., Бростофф Дж., 2007).

Результаты иммунологических исследований при инфекционной патологии могут быть использованы в качестве прогностического критерия, поскольку иммунологические механизмы играют важную роль в патогенезе инфекционных заболеваний.

4.1 Показатели периферической крови и фагоцитарного звена иммунитета у пациентов подросткового возраста

С целью выявления особенностей течения ЭВИ, менингеальной формы у пациентов подросткового возраста, в сравнении со взрослыми больными и детьми, проведена комплексная оценка иммунологического и гематологического профиля.

Показатели периферической крови у больных подростковой группы в острый период на третьей неделе заболевания представлены в таблице 8.

В острый период заболевания, при подсчете абсолютного количества форменных элементов крови у подростков с энтеровирусной инфекцией наблюдалась лейкопения ($p < 0,05$; $t = 2,6$), четко прослеживалось снижение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,00001$; $t = 34,7$). Интервал наблюдаемых стартовых значений уровня лимфоцитов составил $0,9 - 3,7 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов – $3,6 - 10,0 \times 10^9/\text{л}$.

Стартовый уровень моноцитов и гранулоцитов не отличался от показателей возрастной нормы ($p > 0,05$).

Таблица 8

Показатели периферической крови у подростков
при энтеровирусном менингите

Показатели ($10^9/\text{л}$)	Неделя болезни	Подростки ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
Лейкоциты	I	$5,9 \pm 0,24 \downarrow$	$6,6 \pm 0,77$	$p = 0,015$	$p_3 = 0,08$
	III	$6,53 \pm 0,24$		$p_2 = 0,96$	
Лимфоциты	I	$1,96 \pm 0,1 \downarrow$	$2,6 \pm 0,18$	$p = 0,00001$	$p_3 = 0,5$
	III	$1,94 \pm 0,1 \downarrow$		$p_2 = 0,0001$	
Моноциты	I	$0,36 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,03$	$p = 0,36$	$p_3 = 0,1$
	III	$0,45 \pm 0,05$		$p_2 = 0,2$	
Гранулоциты	I	$3,57 \pm 0,2$	$3,56 \pm 0,2$	$p = 0,8$	$p_3 = 0,08$
	III	$4,1 \pm 0,29 \uparrow$		$p_2 = 0,036$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей гемограммы у подростков с показателями возрастной нормы на I неделе; p_2 - сравнение показателей гемограммы у подростков с показателями возрастной нормы на III неделе, p_3 - сравнение показателей гемограммы у подростков на I и III неделе заболевания

На третьей неделе течения менингеальной формы энтеровирусной инфекции у пациентов подросткового возраста сохраняется снижение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,001$; $t = 4,6$) в сравнении с возрастной нормой. Стартовый уровень лимфоцитов у подростков не отличается от уровня лимфоцитов на третьей неделе заболевания ($p > 0,05$), интервал наблюдаемых значений составил $1,3-3,3 \times 10^9/\text{л}$.

В период реконвалесценции, на третьей неделе заболевания, выявлена тенденция к увеличению абсолютного числа гранулоцитов периферической крови ($p < 0,05$; $t = 2,2$). Уровень гранулоцитов в период ранней реконвалесценции регистрировался в пределах $2,04-7,9 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, анализ показателей периферической крови у пациентов подростковой группы выявил стойкое снижение лимфоцитов на протяжении всего периода наблюдения (рис.5). Изменение абсолютного количества

лейкоцитов и гранулоцитов можно охарактеризовать как лейкопению в острый период болезни и тенденцию к нейтрофиллезу в период реконвалесценции (рис.4). Уровень моноцитов соответствует нормативному значению, как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции на третьей неделе заболевания.

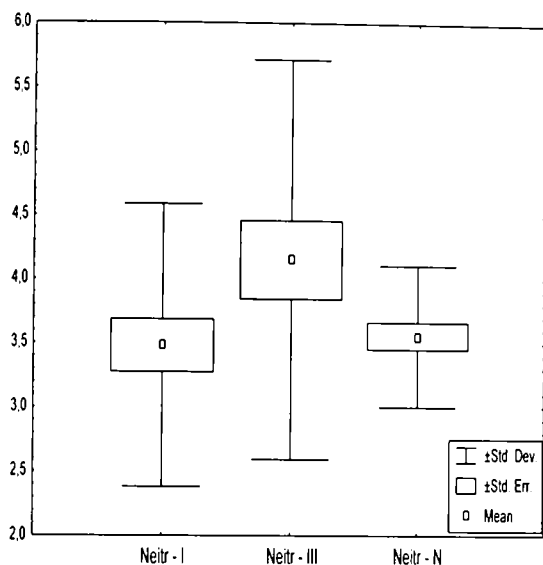


Рис.4. Уровень гранулоцитов при ЭМ на I, III неделе заболевания у подростков

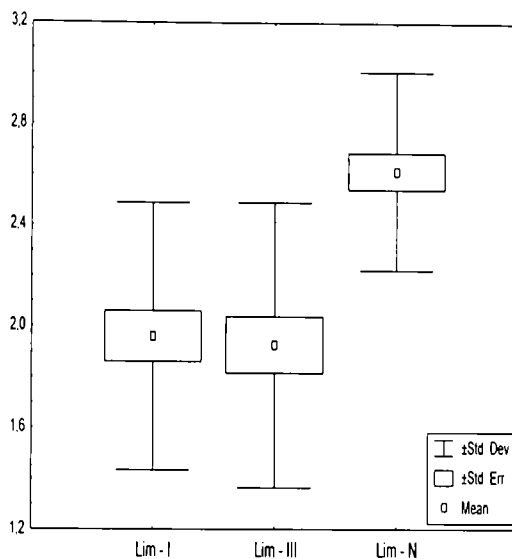


Рис.5. Уровень лимфоцитов при ЭМ на I, III неделе заболевания у подростков

Фагоцитоз инфицированных клеток и вирусных комплексов – это часть роли нормальных резидентных макрофагов в очаге инфекции. Макрофаги всегда присутствуют в тканях организма и действуют как первая линия защиты против многочисленных патогенов. При вирусной инфекции они осуществляют фагоцитоз вирус-инфицированных клеток и ЦИК, киллинг инфицированных клеток, продукцию таких ключевых иммунорегуляторных факторов как TNF α , IFN α ., ИЛ-1, ИЛ-6.

Анализируя данные литературы, можно заключить, что макрофаги, участвуя в процессе формирования и регуляции иммунного ответа, являются одним из элементов, от функциональной активности которых зависит интенсивность иммунологических реакций, но определяющая роль в

реализации иммунного ответа отводится комбинированным формам клеточной активности, когда специфические факторы направляют действие неспецифических.

Показатели фагоцитоза у пациентов подросткового возраста с ЭВИ на первой неделе заболевания представлены в таб. 9.

Таблица 9

Показатели фагоцитарного звена иммунитета у подростков при ЭМ

Показатель $10^9/\text{л}$	Неделя	Подростки ($M\pm m$)	Норма ($M\pm m$)	p_1, p_2	p_3
Фагоцитарная активность нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	I	$3,05\pm 0,22$	$3,1\pm 0,02$	$p_1 = 0,44$	$p_3 = 0,4$
	III	$3,5\pm 0,25$		$p_2 = 0,09$	
Фагоцитарная активность моноцитов, $10^9/\text{л}$	I	$0,25\pm 0,02$	$0,31\pm 0,02$	$p_1 = 0,14$	$p_3 = 0,2$
	III	$0,33\pm 0,05$		$p_2 = 0,5$	
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	I	$41,2\pm 3,1$	$40,3\pm 2,5$	$p_1 = 0,98$	$p_3 = 0,053$
	III	$35,48\pm 1,7 \downarrow$		$p_2 = 0,03$	
НСТ - тест спонтан., %	I	$15,4\pm 2,0 \uparrow$	$7,2\pm 0,98$	$p_1 = 0,001$	$p_3 = 0,5$
	III	$12,04\pm 1,5 \uparrow$		$p_2 = 0,02$	
НСТ – тест, стимулиров., %	I	$20,4\pm 2,3$	$21,1\pm 2,7$	$p_1 = 0,6$	$p_3 = 0,5$
	III	$20,9\pm 2,4$		$p_2 = 0,8$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей у подростков с возрастной нормой на I неделе; p_2 – сравнение показателей у подростков с возрастной нормой на III неделе, p_3 – сравнение показателей у подростков на I и III неделе заболевания

В острый период менингеальной формы ЭВИ, у пациентов подростковой группы в ответ на антигенное воздействие не наблюдалось изменений в неспецифическом звене иммунитета. Показатели уровня лейкоцитов, моноцитов, их поглотительной активности, кислородозависимой бактерицидной активности нейтрофилов не отличались от показателей нормы ($p>0,05$). Исключением является повышение стартового уровня окислительной бактерицидности лейкоцитов по данным НСТ-теста ($p<0,01$; $t=3,78$).

Как и в острый период, в период ранней реконвалесценции отмечается повышение числа НСТ - положительных нейтрофилов ($p < 0,05$; $t = 3,4$) (рис.6), наблюдается снижение кислородозависимой бактерицидной активности лейкоцитов (рис.7) – показателя внутриклеточного киллинга ($p < 0,05$; $t = 2,3$). Стартовый уровень окислительной бактерицидности лейкоцитов оказывает положительное влияние на уровень IgG ($r = 0,69$; $p < 0,05$), поглотительную активность моноцитов ($r = 0,79$; $p < 0,05$) периода ранней реконвалесценции. Показатели поглотительной активности моноцитов и нейтрофилов не отличаются от показателей возрастной нормы ($p > 0,05$).

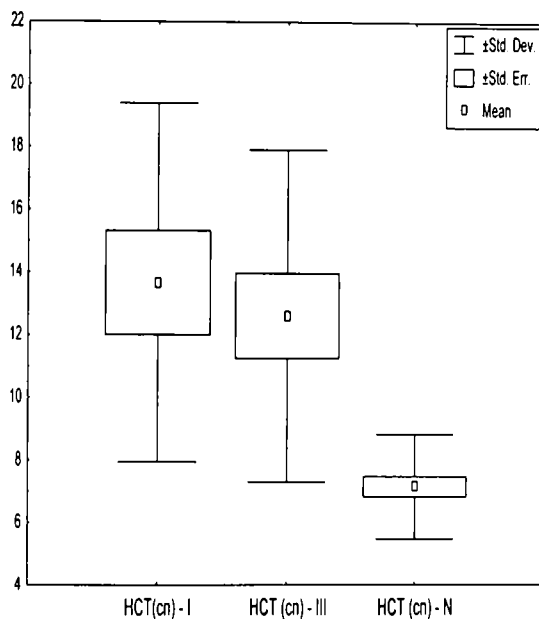


Рис. 6. Уровень НСТ (спонт.) при ЭМ у подростков на I, III неделе заболевания

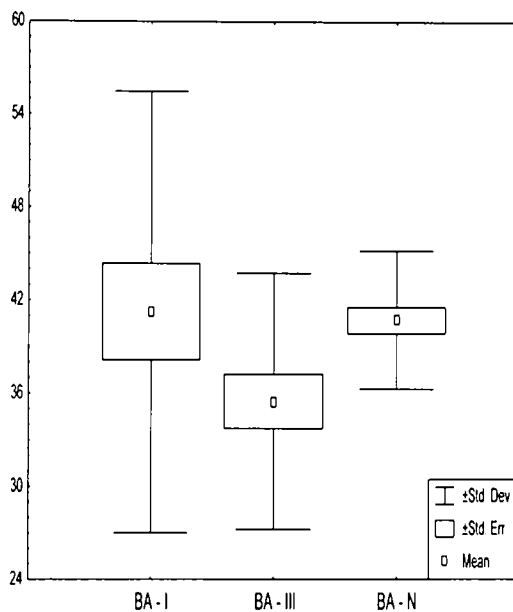


Рис. 7. Уровень БА при ЭМ у подростков на I, III неделе заболевания

Гендерные различия показателей неспецифического звена иммунитета у подростков отсутствуют ($p > 0,05$). Но у юношей выявлено снижение уровня лимфоцитов в острый период (рис.9) и период ранней реконвалесценции, снижение стартового уровня моноцитов периферической крови (рис.8) и стартового уровня фагоцитарной активности моноцитов. У подростков-девушек лимфопения отмечена только на третьей неделе заболевания, отклонения от

возрастной нормы показателя моноцитов не выявлено на протяжении всего периода наблюдения.

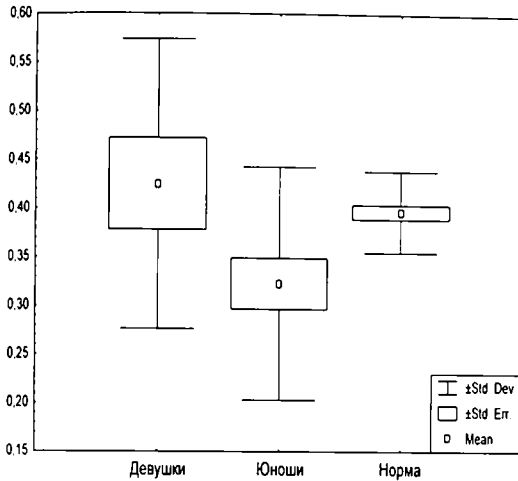


Рис. 8. Уровень моноцитов у подростков с ЭМ в острый период заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы

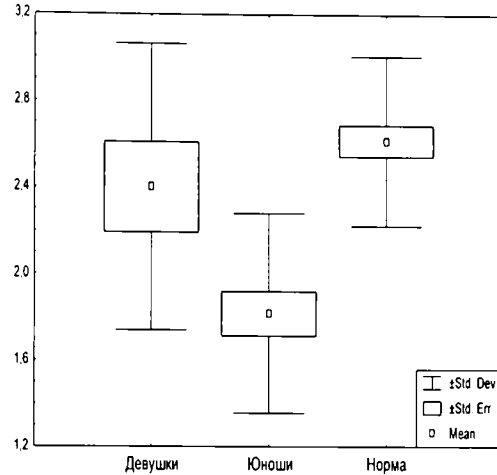


Рис. 9. Уровень лимфоцитов у подростков с ЭМ в острый период заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы

Таким образом, проведенный анализ показателей лейкограммы и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов при энтеровирусных менингитах у пациентов подросткового возраста, позволил выявить следующие особенности:

1) снижение абсолютного числа лимфоцитов ($p < 0,0001$) прослеживается на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5);

2) в острый период заболевания и в период ранней реконвалесценции у подростков не выявлено изменений, свидетельствующих об активации первого уровня защиты – фагоцитарного звена иммунитета.

3) повышение уровня НСТ-позитивных нейтрофилов в острый период ($p < 0,01$) и в период реконвалесценции ($p < 0,05$) расценено как компенсаторная реакция лейкоцитов в ответ на антигенное воздействие в условиях отсутствия активизации моноцитарного фагоцитоза;

4) у подростков-юношей, в отличие от девушек, отмечается снижение показателей моноцитарного фагоцитоза в острый период заболевания.

4.2 Характеристика гуморального звена иммунитета при энтеровирусном менингите у подростков

По данным литературы [49; 81], уже с первых дней заболевания при энтеровирусной инфекции в иммунном ответе участвуют антитела класса IgM, на смену которым через 3-5 недель приходят специфические антитела класса G. Их роль в иммуногенезе энтеровирусной инфекции несомненна, что подтверждают наблюдения о длительной репликативной активности вируса при недостаточной выработке антител.

Местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта характеризуются увеличением числа иммуноглобулинсинтезирующих клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника и могут развиваться независимо от системного иммунитета.

Показатели гуморального иммунитета у подростков с энтеровирусной инфекцией на первой неделе заболевания представлены в таблице 10.

В острый период заболевания у пациентов подростковой группы не наблюдается отклонения уровня CD20 - лимфоцитов от возрастной нормы (рис.10). Интервал наблюдаемого значения В - лимфоцитов на первой неделе составил $0,15-0,75 \times 10^9/\text{л}$.

Отмечается повышение IgM ($p < 0,0001$; $t = 5,2$), снижение уровня IgA ($p < 0,05$; $t = 2,4$), по-видимому за счет затрат последнего в ходе иммунных реакций.

Высокий уровень IgM (рис.11) и положительные корреляционные связи выявлены между IgM и ЦИК ($r = 0,62$; $p < 0,05$) в острый период заболевания и свидетельствуют о первичном характере иммунного ответа.

Кооперация гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета в острой стадии заболевания отражена в синергической реакции между функциональн

активными моноцитами и уровнем В-лимфоцитов ($r=0,42$; $p<0,05$).

Таблица 10

Показатели гуморального звена иммунитета у подростков
с энтеровирусным менингитом

Показатель $10^9/\text{л}$	Неделя	Подростки ($M\pm m$)	Норма ($M\pm m$)	p_1, p_2	p_3
CD20 – лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	$0,38\pm 0,03$	$0,43\pm 0,04$	$p_1 = 0,45$	$p_3 = 0,05$
	III	$0,29\pm 0,03\downarrow$		$p_2 = 0,003$	
IgG, г/л	I	$11,0\pm 0,69$	$10,6\pm 1,1$	$p_1 = 0,9$	$p_3 = 0,52$
	III	$9,5\pm 0,6$		$p_2 = 0,2$	
IgM, г/л	I	$1,66\pm 0,11\uparrow$	$0,97\pm 0,09$	$p_1 = 0,00005$	$p_3 = 0,5$
	III	$1,67\pm 0,11\uparrow$		$p_2 = 0,00004$	
IgA, г/л	I	$1,63\pm 0,17$	$1,7\pm 0,19$	$p_1 = 0,06$	$p_3 = 0,14$
	III	$1,4\pm 0,12\downarrow$		$p_2 = 0,018$	
ЦИК, ед	I	$72,8,2\pm 5,4$	$60,8\pm 2,5$	$p_1 = 0,11$	$p_3 = 0,17$
	III	$72,1\pm 5,1$		$p_2 = 0,059$	

Примечание: p_1 – сравнение показателей у подростков на I неделе заболевания с показателями возрастной нормы; p_2 – сравнение показателей в подростковой группе на III неделе с показателями возрастной нормы, p_3 – сравнение показателей у подростков на I и III неделе заболевания.

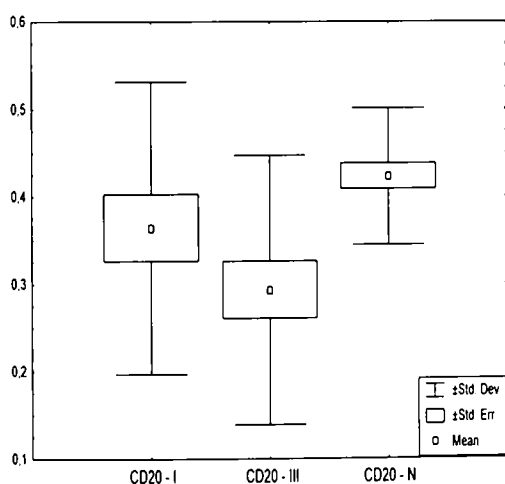


Рис. 10. Уровень В-лимфоцитов у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы

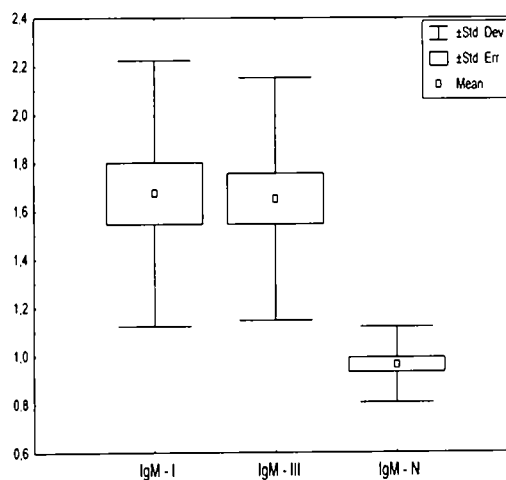


Рис. 11 Уровень IgM у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы

В период реконвалесценции сохраняется увеличение уровня IgM ($p < 0,0001$; $t=6,1$), снижение уровня IgA ($p < 0,05$; $t=2,5$), снижение числа CD20 – лимфоцитов, вероятно обусловленное их трансформацией в плазматические клетки ($p < 0,05$; $t=3,3$). Уровень CD20-лимфоцитов на третьей неделе заболевания регистрировался в интервале $0,13-0,82 \times 10^9/\text{л}$.

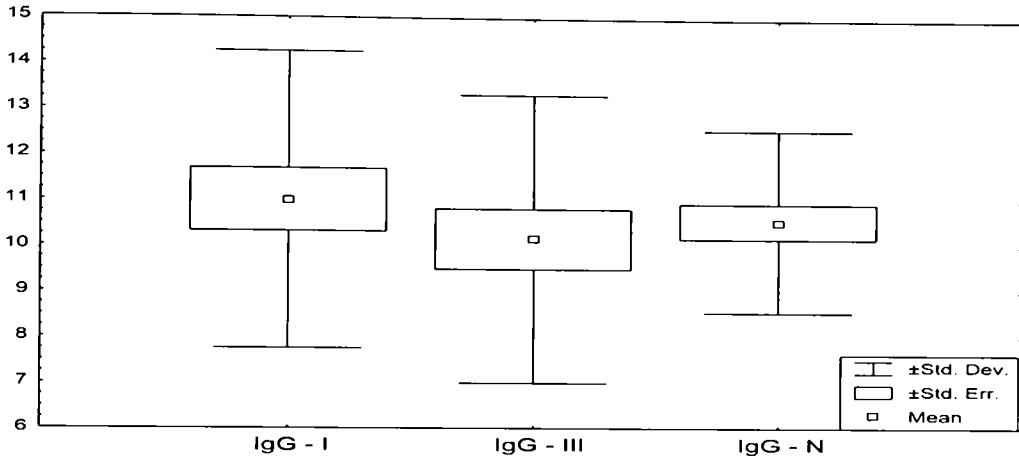


Рис. 12. Уровень IgG у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы

На протяжении периода наблюдения не отмечено изменения уровня IgG (рис.12). В период ранней реконвалесценции проявилась положительная корреляционная связь между IgG и CD20-лимфоцитами ($r=0,53$; $p < 0,05$), между IgG и ЦИК ($r=0,57$; $p < 0,05$), между стартовым уровнем ЦИК и фагоцитарной активностью моноцитов ($r=0,62$; $p < 0,005$), что свидетельствует об активном участии IgG и ЦИК в иммунном ответе на третьей неделе заболевания.

Анализируя приведенные данные можно сделать вывод о преимущественном участии в иммунном ответе в острый период и период ранней реконвалесценции при энтеровирусной инфекции класса IgM. Гендерных различий показателей гуморального звена иммунитета у подростков при энтеровирусном менингите на I и III неделе заболевания не выявлено ($p > 0,05$).

4.3 Характеристика клеточного звена иммунитета при энтеровирусном менингите у подростков

Уничтожение внутриклеточных микроорганизмов, в том числе вирусов, обеспечивают механизмы клеточного иммунитета, связанные, прежде всего, с действием цитотоксических лимфоцитов, Т-эффекторов и NK-клеток.

Натуральные киллеры – один из важных факторов естественной резистентности, которые не обладают функцией специфического распознавания и начинают действовать в первые 24 часа после заражения. В отличие от Т-лимфоцитов NK-клетки обнаруживают и уничтожают пораженные клетки организма хозяина, в которых экспрессия МНС антигенов класса I либо изменена, либо отсутствует, как это имеет место при вирусных инфекциях.

Цитотоксические лимфоциты (CD8), рестриктированные по антигенам МНС I класса, реализуют свой эффект вызывая перфорин-гранзимную деструкцию вирус-инфицированных клеток или обеспечивая клиренс вируса за счет продукции $IFN\gamma$ и/или $TNF\alpha$. Пролиферация цитотоксических лимфоцитов является ранним иммунным ответом, нередко предшествующим образованию циркулирующих антител.

Т-хелперы известны как главная популяция клеток – эффекторов в иммунном ответе на большинство вирусных инфекций. Стимулируют функцию макрофагов, вызывают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, продуцируют $IFN\gamma$, оказывают стимулирующее действие на цитотоксические лимфоциты и макрофаги через синтез ИЛ-2 и тд.

Показатели клеточного звена иммунитета при менингеальной форме энтеровирусной инфекции у пациентов подросткового возраста в острый период и период реконвалесценции представлены в таблице 11.

При энтеровирусном менингите у подростков в острый период заболевания наблюдается снижение CD3-лимфоцитов ($p<0,01$; $t=2,9$), цитотоксических лимфоцитов ($p<0,0001$; $t=8,9$), NK-клеток ($p<0,0001$; $t=6,5$).

Интервал наблюдаемых значений уровня цитотоксических лимфоцитов в острый период составил $0,2-1,04 \times 10^9/\text{л}$, натуральных киллеров $0,03-0,23 \times 10^9/\text{л}$, CD3-лимфоцитов – $0,56-3,2 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 11

Показатели клеточного звена иммунитета у подростков с ЭМ

Показатель	Неделя заболевания	Подростки (M±m)	Норма (M±m)	p ₁ , p ₂	p ₃
CD3 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	1,37±0,11	1,8±0,15	p ₁ = 0,009	p ₃ = 0,59
	III	1,44±0,08↓		p ₂ = 0,002	
CD4 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	0,84±0,07	0,97±0,1	p ₁ = 0,28	p ₃ = 0,58
	III	0,87±0,04		p ₂ = 0,12	
CD8 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	0,45±0,04↓	0,75±0,05	p ₁ = 0,000003	p ₃ = 0,5
	III	0,5±0,04↓		p ₂ = 0,00007	
CD16 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	0,12±0,01↓	0,23±0,03	p ₁ = 0,00004	p ₃ = 0,005
	III	0,08±0,009↓		p ₂ = 0,00001	

Примечание: p₁ – сравнение показателей в подростковой группе на I неделе с показателями возрастной нормы; p₂ – сравнение показателей в подростковой группе на III неделе с показателями возрастной нормы, p₃ – сравнение показателей в подростковой группе на I и III неделе заболевания

Кооперация фагоцитарного и клеточного звена иммунитета в острый период при энтеровирусном менингите отражена в связях между уровнем НК-клеток и фагоцитарной активностью моноцитов ($r=0,64$; $p<0,05$), уровнем моноцитов и Т-хелперов ($r=0,47$; $p<0,05$), моноцитов и цитотоксических лимфоцитов ($r=0,63$; $p<0,05$). Синергическая связь субпопуляций Т-лимфоцитов проявилась между уровнем CD4-лимфоцитов и уровнем Т-киллеров ($r=0,81$; $p<0,05$).

При анализе показателей клеточного звена иммунитета у подростков на третьей неделе заболевания, следует отметить снижение уровня CD3 -, CD8 - и CD16 – лимфоцитов (рис.13). Количество цитотоксических лимфоцитов

($p < 0,0001$; $t = 4,9$), CD3-лимфоцитов ($p < 0,01$; $t = 3,4$), натуральных киллеров ($p < 0,00001$; $t = 7,99$) в период ранней реконвалесценции ниже нормативных показателей (рис.14, рис.15, рис.16). Интервал наблюдаемых значений цитотоксических лимфоцитов в этот период составил $0,22-1,17 \times 10^9/\text{л}$, CD3-лимфоцитов – $0,91-2,47 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Обращает внимание уменьшение уровня НК на третьей неделе заболевания в сравнении с острым периодом ($p < 0,05$; $t = 3,27$). Показатель уровня естественных киллеров находился в интервале $0,03-0,16 \times 10^9/\text{л}$, что ниже нормативного даже при максимальных значениях (рис.13, 16).

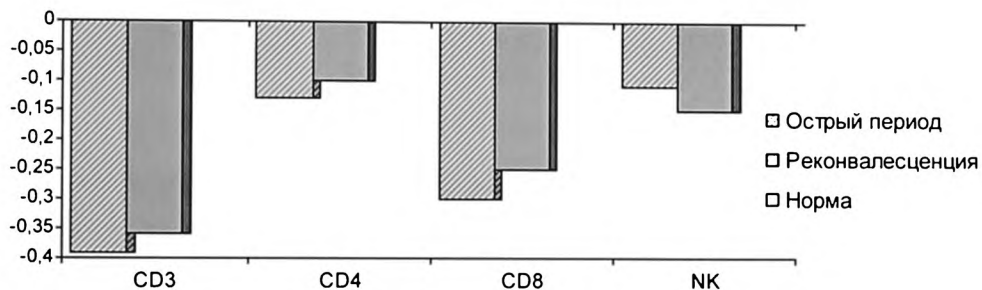


Рис. 13. Динамика уровня субпопуляций Т-лимфоцитов и НК у подростков с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания

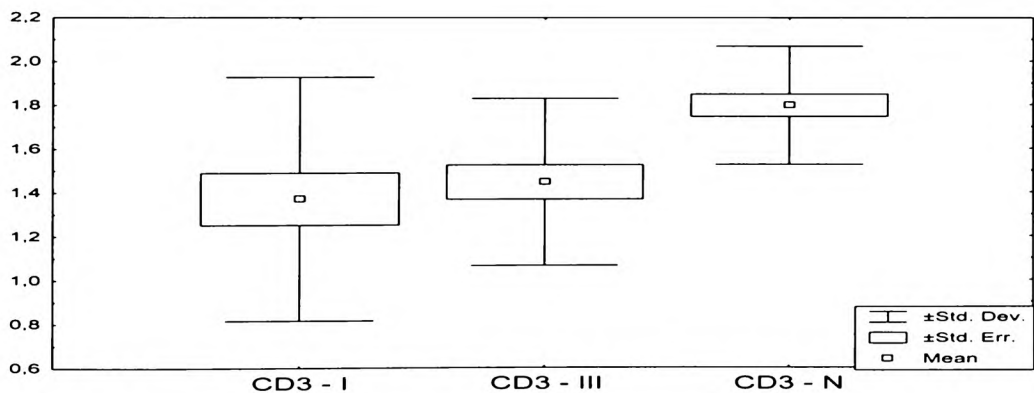


Рис. 14. Уровень CD3-лимфоцитов у подростков при энтеровирусном менингите на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем нормы

В отличие от других субпопуляций лимфоцитов уровень Т-хелперов достоверно не отличается от показателей возрастной нормы, но, тем не менее, отмечается тенденция к их снижению, что является отражением общей картины состояния клеточного звена иммунитета при энтеровирусном менингите у подростков. Интервал показателя уровня Т-хелперов составил $0,22-1,17 \times 10^9/\text{л}$ (таб.11, рис.13).

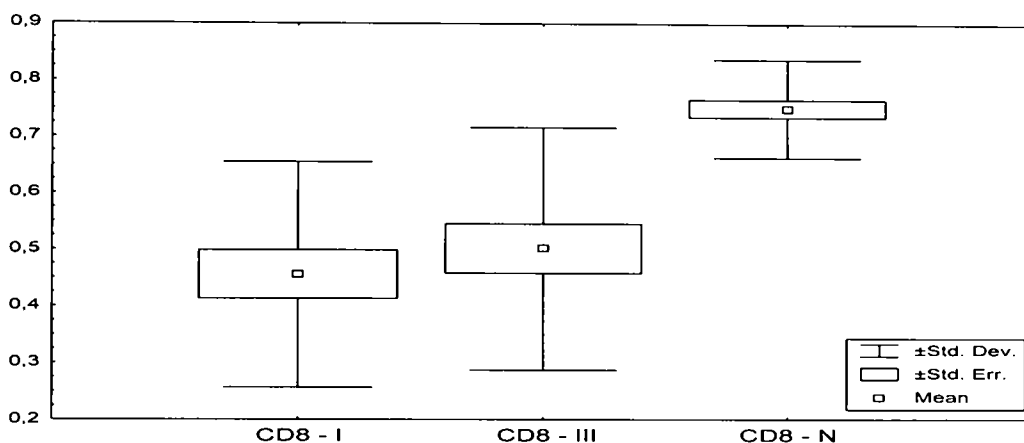


Рис. 15. Уровень цитотоксических лимфоцитов у подростков с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем нормы

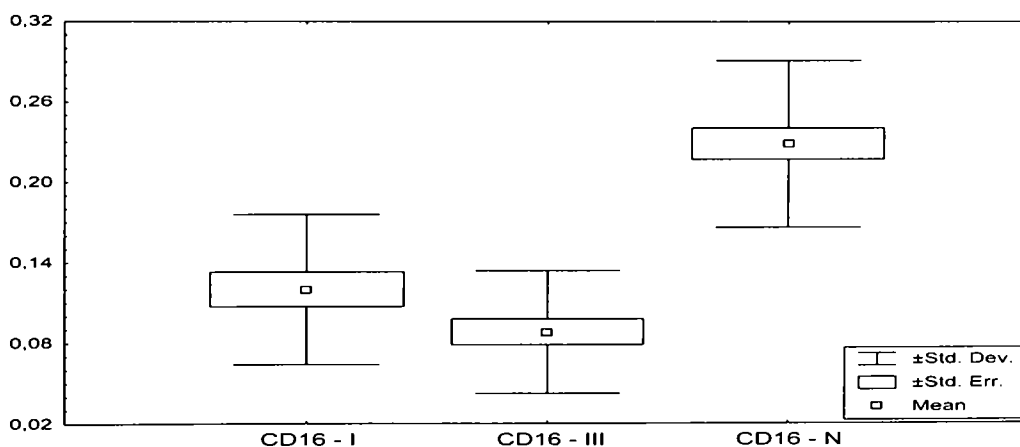


Рис. 16. Уровень натуральных киллеров у подростков с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем нормы

На третьей неделе заболевания проявилась содружественная реакция между уровнем CD4-лимфоцитов и уровнем иммуноглобулинов класса G ($p < 0,05$; $r = 0,59$), В-лимфоцитов ($r = 0,45$; $p < 0,05$), IgG и ЦИК ($p < 0,05$; $r = 0,37$), отражающая иммунную реакцию Th2-типа периода ранней реконвалесценции.

При анализе показателей клеточного звена иммунитета, так же как при анализе показателей фагоцитоза, гендерных различий не выявлено ($p > 0,05$).

У подростков-юношей выявлено снижение стартового уровня всех субпопуляций Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (рис. 17, 18): CD3-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток. У девушек на первой неделе энтеровирусной инфекции менингеальной формы выявлено снижение уровня натуральных киллеров при уровне Т-лимфоцитов в пределах возрастной нормы ($p > 0,05$).

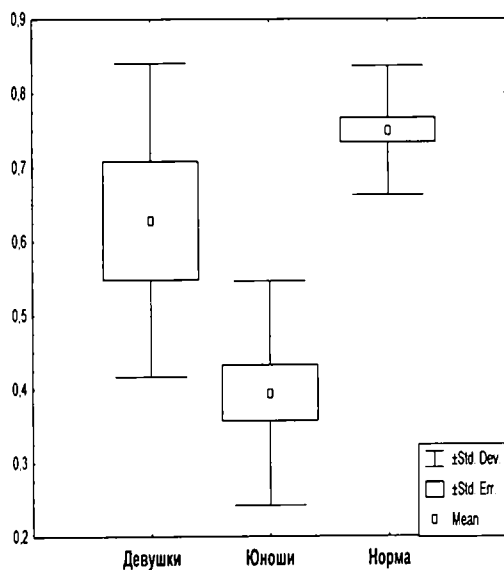


Рис. 17. Уровень цитотоксических лимфоцитов у подростков в острый период ЭМ в сравнении с возрастной нормой

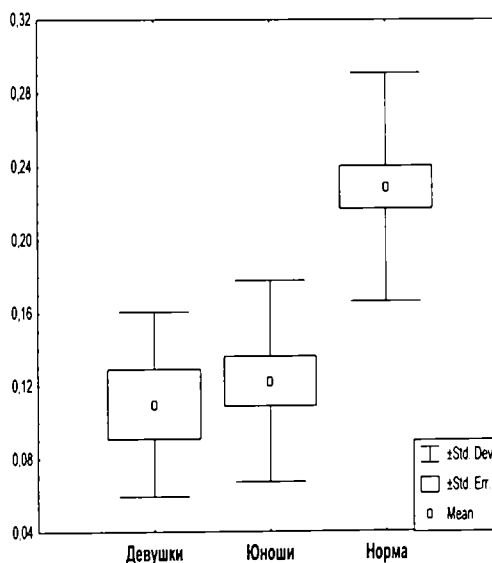


Рисунок 18. Уровень NK-клеток у подростков в острый период ЭМ в сравнении с возрастной нормой

Таким образом, в острый период заболевания у подростков низкий уровень NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов, отсутствие признаков адекватной активизации фагоцитарного звена иммунитета при сохраненной или повышенной продукции провоспалительных цитокинов, может свидетельствовать о возможной супрессии клеточно-опосредованных механизмов иммунитета, вызванной воздействием вируса на иммунокомпетентные клетки и на фоне гормонального дисбаланса в пубертатном периоде.

Определение внутриклеточных цитокинов в цитоплазме лимфоцитов с помощью моноклональных антител и проточной цитометрии одновременно с фенотипированием клеток лежит в основе определения субпопуляции Т-лимфоцитов. Это позволяет фенотипически охарактеризовать популяцию клеток-продуцентов цитокинов и определить спектр продуцируемых цитокинов отдельными клетками, при этом имеется возможность количественной характеристики этой продукции.

Проведено изучение популяции CD3 – лимфоцитов, содержащих в цитоплазме провоспалительные цитокины (IL2, IFN γ , TNF α) и противовоспалительные цитокины (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 энтеровирусной инфекции у подростков в острый период заболевания представлено в таблице 12.

В острый период заболевания у подростков с энтеровирусным менингитом количество CD3 – лимфоцитов-продуцентов провоспалительных цитокинов IFN γ , IL2 не отличается от нормативных показателей, отмечается увеличение уровня CD3⁺/TNF α ⁺ ($p < 0,01$; $t = 3,1$), CD3⁺/ IL4⁺ ($p < 0,05$; $t = 2,7$) – лимфоцитов (таб.12; рис.18).

Уровень CD3-клеток, продуцирующих ФНО, ИФН, ИЛ2 и ИЛ4 у подростков с энтеровирусным менингитом

Показатель 10 ⁹ /л	Неделя	Подростки (M±m)	Норма (M±m)	p ₁ , p ₂	p ₃
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,026±0,004	0,05±0,009	p ₁ = 0,08	p ₃ = 0,27
	III	0,024±0,004↓		p ₂ = 0,0001	
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,25±0,03↓	0,6±0,07	p ₁ = 0,0001	p ₃ = 0,14
	III	0,18±0,02↓		p ₂ = 0,0001	p ₃ = 0,16
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,18±0,04↑	0,05±0,01	p ₁ = 0,005	p ₃ = 0,1
	III	0,11±0,02↑		p ₂ = 0,048	
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,41±0,07↓	0,79±0,1	p ₁ = 0,0001	p ₃ = 0,06
	III	0,27±0,03↓		p ₂ = 0,0001	
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,03±0,006	0,02±0,006	p ₁ = 0,6	p ₃ = 0,01
	III	0,03±0,006		p ₂ = 0,16	
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,16±0,02↓	0,39±0,04	p ₁ = 0,0001	p ₃ = 0,01
	III	0,08±0,01↓		p ₂ = 0,000001	
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,06±0,01↑	0,02±0,008	p ₁ = 0,01	p ₃ = 0,48
	III	0,08±0,03		p ₂ = 0,06	
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,037±0,004	0,04±0,006	p ₁ = 0,39	p ₃ = 0,02
	III	0,03±0,005		p ₂ = 0,36	

Примечание: p₁ – сравнение показателей в подростковой группе на I неделе с показателями возрастной нормы; p₂ – сравнение показателей в подростковой группе на III неделе с показателями возрастной нормы; p₃ – сравнение показателей в подростковой группе на I и III неделе заболевания

Регуляторная функция цитокинов обуславливает формирование реакций специфического и неспецифического иммунного ответа, имеет отражение в клинической картине заболевания.

Прослеживается зависимость клинических симптомов от уровня CD3⁺-продуцирующих клеток: связь между длительностью головной боли и CD3⁺/TNFα⁺ (r=0,61; p<0,05), CD3⁺/IL2⁺ (r=0,56; p<0,05) клетками, между уровнем цитолиза ликвора в острый период и показателем CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов (r=0,62; p<0,05). Выявлена обратная связь между стартовым уровнем CD3⁺/TNFα⁺ (r=-0,6; p<0,05) и уровнем цитолиза ликвора на третьей

неделе болезни, между длительностью менингеальных симптомов и числом CD3⁺/IFN γ ⁺ - клеток ($r=-0,65$; $p<0,05$).

В острый период заболевания выявлены связи между CD3⁺/IL2⁻ и фагоцитарной активностью моноцитов ($r=0,65$; $p<0,05$), количеством CD3⁺/IL4⁺ - лимфоцитов, Ig M ($r=0,59$; $p<0,05$) и ЦИК ($r=0,62$; $p<0,05$).

Регистрируется низкий функциональный резерв CD3⁺/IFN γ ⁺ ($p<0,0001$; $t=9,6$) -, CD3⁺/IL2⁺ ($p<0,0001$; $t=8,3$) -, CD3⁺/TNF α ⁺ ($p<0,001$; $t=4,7$) - лимфоцитов в острую стадию ЭВИ у подростков по данным стимулированной продукции CD3⁺ - клеток, снижение коэффициента стимуляции CD3⁺/IL4⁺ -, CD3⁺/IL2⁺ -, CD3⁺/TNF α ⁺ - лимфоцитов ($p<0,05$).

В период реконвалесценции (таб.12; рис.18), на третьей неделе заболевания, наблюдается снижение уровня клеток, содержащих провоспалительные цитокины - CD3⁺/IFN γ ⁺ ($p<0,0001$; $t=5,3$).

И хотя уровень CD3⁺/TNF α ⁺ остается выше нормативных показателей ($p<0,05$; $t=2,1$), наблюдаемая в острый период связь количества CD3⁺/TNF α ⁺ - клеток с уровнем цитотоксических лимфоцитов ($r=0,62$; $p<0,05$), киллерной активностью лейкоцитов ($r=0,60$; $p<0,05$) в периоде реконвалесценции не регистрируется, что является результатом завершения воспалительного процесса.

Сохраняется, выявленная в острый период зависимость уровня TNF α и времени санации ликвора ($r=0,-42$; $p<0,05$). Высокий стартовый уровень CD3⁺/IFN γ ⁺ - и CD3⁺/IL2⁻ - лимфоцитов оказывает ингибирующее влияние на продукцию IgG на третьей неделе заболевания ($r=0,-59$; $p<0,05$).

Число лимфоцитов периферической крови, содержащих в цитоплазме IL4, соответствует нормативным показателям в течение всего периода наблюдения (таб.12; рис.18). Значения спонтанной и стимулированной продукции IL4 повышены в острый период ($p<0,05$; $t=2,7$) и соответствуют нормативным показателям на третьей неделе заболевания ($p>0,05$). Ингибирующее действие IL4 на антителозависимую цитотоксичность

проявилась в отрицательной корреляционной связи числа $CD3^+/IL4^+$ -лимфоцитов в острый период болезни с уровнем цитотоксических лимфоцитов периода реконвалесценции ($r=-0,63$; $p<0,05$).

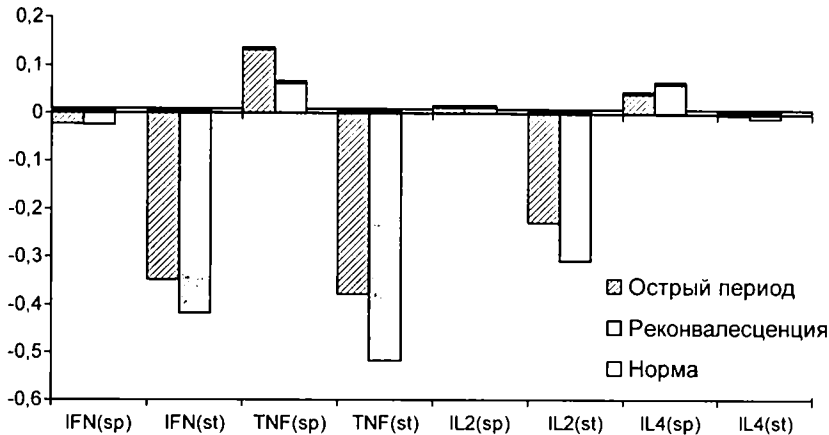


Рис. 18. Уровень $CD3^+$ - клеток при спонтанном и стимулированном определении у подростков с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания

При определении цитокинов в супернатанте ФМА⁺иономицин-стимулированных клеток, оказалось, что лимфоциты периферической крови у подростков с энтеровирусным менингитом продуцирующие провоспалительные цитокины IL2, TNF α , IFN γ , имеют низкую функциональную активность и резервную возможность, что наблюдается на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки функциональной активности $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IFN γ , IL2, TNF α и IL4 использовался коэффициент стимуляции, который рассчитывался как отношение числа стимулированных $CD3^+$ - лимфоцитов, к числу $CD3^+$ - лимфоцитов, спонтанно продуцирующих соответствующие цитокины.

Коэффициент стимуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$ - лимфоцитов на первой – третьей неделе болезни оставался в пределах нормы ($p>0,05$).

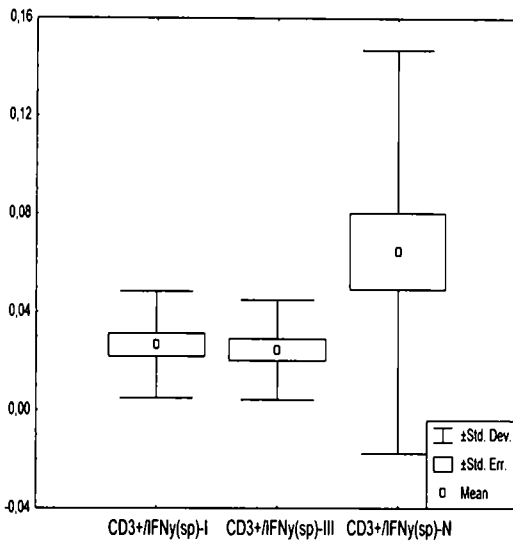


Рис. 19. Уровень CD3+/IFNγ⁺ (спонт.) - лимфоцитов у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания (10⁹/л)

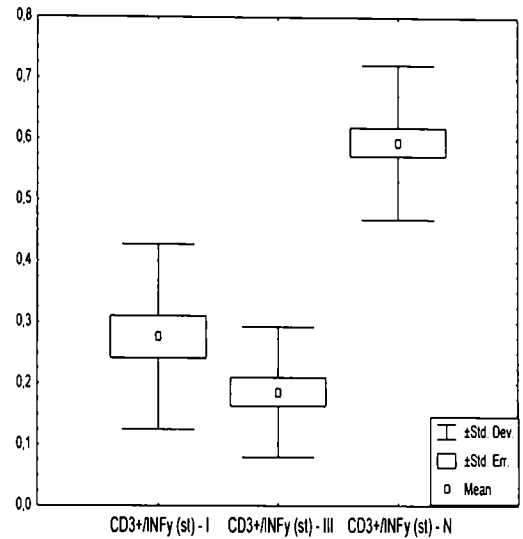


Рис. 20. Уровень CD3+/IFNγ⁺ (стим.) - лимфоцитов у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания (10⁹/л)

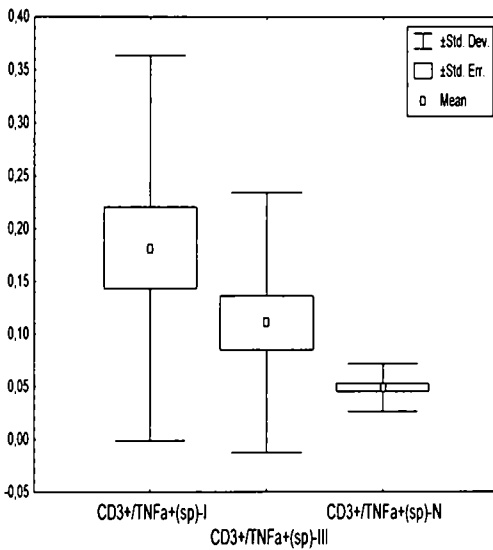


Рис. 21. Уровень CD3+/TNFα⁺ (спонт.) - лимфоцитов у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания (10⁹/л)

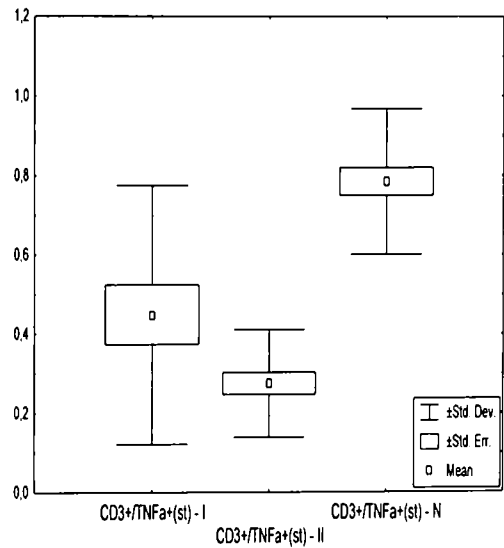


Рис. 22. Уровень CD3+/TNFα⁺ (стим.) - лимфоцитов у подростков с ЭМ на I, III неделе заболевания (10⁹/л)

Выявлено в динамике достоверное снижение коэффициента стимуляции $CD3^+/IL4^-$, $CD3^+/IL2^-$, $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов ($p < 0,05$) в острый период болезни и период реконвалесценции (таб.13).

Таблица 13

Коэффициент стимуляции у подростков с энтеровирусным менингитом на I и III неделе заболевания

Показатель $10^9/л$	Неделя	Подростки (M±m)	Норма (M±m)	p_1, p_2	p_3
Коэффициент стимуляции $CD3^+/TNF\alpha^+$	I	3,7±0,54↓	20,1±2,1	$p_1 = 0,00007$	$p_3 = 0,08$
	III	4,8±0,73↓		$p_2 = 0,00001$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IL2^+$	I	11,9±3,8	19,9±0,4	$p_1 = 0,06$	$p_3 = 0,16$
	III	4,4±1,35↓		$p_2 = 0,00001$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IL4^+$	I	0,94±0,2↓	3,0±0,6	$p_1 = 0,004$	$p_3 = 0,8$
	III	0,45±0,19↓		$p_2 = 0,0003$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IFN\gamma$	I	15,3±5,9	11,8±0,4	$p_1 = 0,55$	$p_3 = 0,47$
	III	7,97±2,2		$p_2 = 0,058$	

Примечание: p_1 – сравнение показателей на I неделе с показателем возрастной нормы, p_2 – сравнение показателе на III неделе с показателем возрастной нормы, p_3 – сравнение показателей на I и III неделе заболевания

Наиболее выраженное снижение коэффициента стимуляции $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины $IL2^+$ ($p < 0,00001$; $t=12,2$) и $TNF\alpha^+$ ($p < 0,00001$; $t=6,8$), наблюдалось на третьей неделе болезни при энтеровирусном менингите у подростков (таб.13).

Проведенный анализ корреляционных связей выявил, что не только уровень цитокин-продуцирующих клеток, но и их функциональная активность, и их резервная возможность играют роль в реализации иммунного ответа у подростков с ЭМ.

Так в острый период выявлена содружественная зависимость резервной возможности $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r=0,66$; $p<0,05$), $CD3^+/IFN\gamma^+$ ($r=0,63$; $p<0,05$) - лимфоцитов и уровня цитотоксических лимфоцитов. От резервной возможности $CD3^+/IL4^+$ - клеток зависит стартовый уровень иммуноглобулинов класса М ($r=0,61$; $p<0,05$).

Длительность и интенсивность головной боли зависит от уровня, что было отмечено выше, и от функциональной активности $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r=0,63$; $p<0,05$) - лимфоцитов. Прослеживается зависимость времени санации ликвора не только от уровня, но и от функциональной активности $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r=0,47$; $p<0,05$), $CD3^+/IFN\gamma^+$ ($r=0,46$; $p<0,05$) – клеток.

О преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному механизму, в острый период и период реконвалесценции при энтеровирусном менингите у подростков свидетельствуют отрицательные значения индекса поляризации (рис. 23).

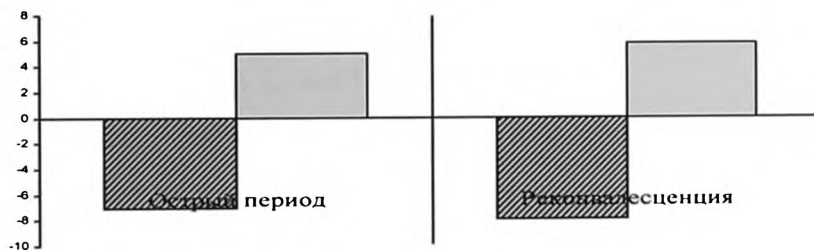


Рис. 23. Индекс поляризации у подростков при энтеровирусном менингите в острый период и период реконвалесценции

Таким образом, адаптационные реакции организма связанные с иммунологической перестройкой в ответ на воздействие энтеровируса у пациентов подросткового возраста характеризуются снижением цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток, обеспечивающих реакции клеточного иммунитета, особенно на ранних стадиях заболевания, при сохраненном уровне продуцирующих провоспалительные цитокины клеток.

В отличие от подростков-девушек, у юношей отмечается снижение показателей не только клеточного, но и фагоцитарного звена иммунитета преимущественно за счет моноцитарного фагоцитоза, что является, по-видимому, следствием гормонального дисбаланса, свойственного этому возрасту.

Преимущественная направленность иммунного ответа по гуморальному типу в острый период заболевания и в период реконвалесценции у подростков с ЭМ обусловлена компенсаторными механизмами адаптивного иммунитета.

4.4 Иммунологическая характеристика менингеальной формы энтеровирусной инфекции у детей

Для выявления особенностей течения энтеровирусного менингита у подростков проведено исследование гематологических и иммунологических показателей в группе сравнения, которую составили 16 пациентов детского возраста от 7 лет до 13 лет 11 месяцев.

Анализ данных проводился в динамике: на первой и третьей неделе заболевания (острый период и период реконвалесценции).

Показатели гемограмм у больных контрольной группы – дети, с энтеровирусной инфекцией на I и III неделе заболевания, представлены в таблице 15.

В отличие от пациентов подросткового возраста, у детей при энтеровирусном менингите выявлено повышение числа моноцитов периферической крови в острый период ($p < 0,00001$; $t = 8,1$) и период ранней реконвалесценции ($p < 0,0001$; $t = 7,3$), участвующих в фагоцитозе ЦИК. Интервал наблюдаемых значений показателя моноцитов периферической крови на первой неделе составил $0,36 - 0,9 \times 10^9/\text{л}$, на третьей неделе $0,42 - 0,79 \times 10^9/\text{л}$ соответственно (рис.24).

Показатели гемограммы у детей с ЭМ на I, III неделе заболевания

Показатель $10^9/\text{л}$	Дети ($M \pm m$)		Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
Лейкоциты	I неделя	$7,0 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,62$	$p_1 = 0,12$	$p_3 = 0,6$
	III неделя	$7,8 \pm 0,7 \uparrow$		$p_2 = 0,03$	
Лимфоциты	I неделя	$2,2 \pm 0,13$	$2,3 \pm 0,27$	$p_1 = 0,48$	$p_3 = 0,45$
	III неделя	$2,4 \pm 0,3$		$p_2 = 0,65$	
Моноциты	I неделя	$0,59 \pm 0,04 \uparrow$	$0,26 \pm 0,02$	$p_1 = 0,00001$	$p_3 = 0,4$
	III неделя	$0,58 \pm 0,04 \uparrow$		$p_2 = 0,00004$	
Гранулоциты	I неделя	$4,2 \pm 0,53$	$3,3 \pm 0,37$	$p_1 = 0,11$	$p_3 = 0,8$
	III неделя	$4,8 \pm 0,6 \uparrow$		$p_2 = 0,05$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей группы детей в показателями возрастной нормы в острый период, p_2 – сравнение показателей группы детей в показателями возрастной нормы в период реконвалесценции, p_3 – сравнение показателей на I и III неделе

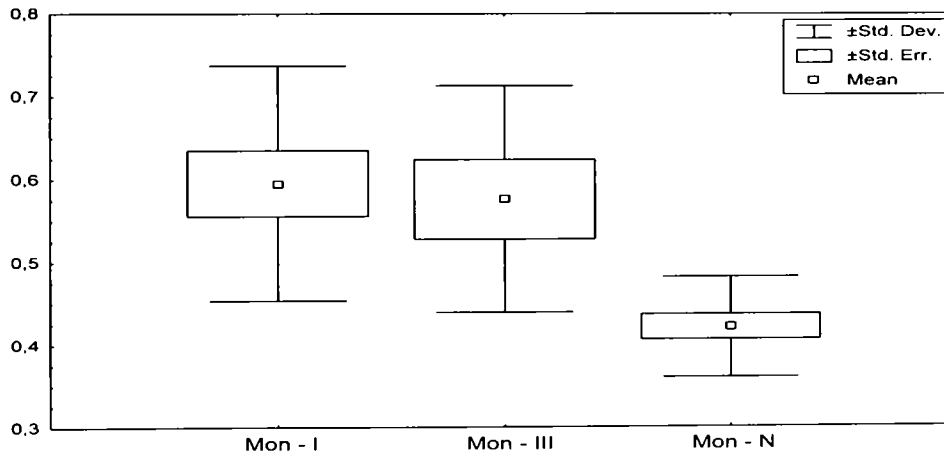


Рис. 24. Уровень моноцитов периферической крови у детей с ЭМ ($10^9/\text{л}$).

Описанные в литературных данных тенденции к лейкоцитозу и повышению гранулоцитов у детей при ЭВИ достоверно реализуются только на третьей неделе болезни при энтеровирусном менингите (таб.14): увеличение абсолютного числа лейкоцитов ($p < 0,05$; $t = 2,6$) и гранулоцитов ($p \leq 0,05$; $t = 2,2$).

В острый период заболевания уровень лейкоцитов наблюдался в диапазоне $3,9 - 11,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов с $1,8$ – до $7,9 \times 10^9/\text{л}$, в период

реконвалесценции уровень лейкоцитов от $3,3-11,8 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов от $1,9-9,65 \times 10^9/\text{л}$.

Показатели фагоцитоза у детей с ЭМ на I и III неделях заболевания представлены в таблице 15.

Таблица 15

Показатели фагоцитарного звена иммунитета у детей с ЭМ

Показатель $10^9/\text{л}$		Дети ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
Фагоцитарная активность нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	I	$3,86 \pm 0,46$	$3,0 \pm 0,31$	$p_1 = 0,1$	$p_3 = 0,6$
	III	$4,2 \pm 0,48 \uparrow$		$p_2 = 0,03$	
Фагоцитарная активность моноцитов, $10^9/\text{л}$	I	$0,49 \pm 0,03 \uparrow$	$0,17 \pm 0,02$	$p = 0,00001$	$p_3 = 0,3$
	III	$0,45 \pm 0,05 \uparrow$		$p_2 = 0,0001$	
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	I	$36,8 \pm 2,3$	$41,3 \pm 2,6$	$p_1 = 0,09$	$p_3 = 0,8$
	III	$38,2 \pm 1,5$		$p_2 = 0,15$	
НСТ - тест спонтанный, %	I	$6,47 \pm 0,7 \downarrow$	$8,2 \pm 1,0$	$p_1 = 0,035$	$p_3 = 0,4$
	III	$7,7 \pm 1,6$		$p_2 = 0,07$	
НСТ – тест, стимулированный, %	I	$12,4 \pm 0,9 \downarrow$	$16,2 \pm 1,7$	$p_1 = 0,005$	$p_3 = 0,03$
	III	$16,9 \pm 2,57$		$p_2 = 0,5$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей группы детей с показателем возрастной нормы на I неделе, p_2 – сравнение показателей группы детей с показателем возрастной нормы на III неделе, p_3 – сравнение показателей группы детей на I и III неделе

В отличие от подростков, у пациентов детского возраста при энтеровирусном менингите в ответ на антигенное воздействие реакции неспецифического иммунного ответа формируются преимущественно за счет повышения поглотительной активности моноцитов ($p < 0,0001$; $t = 9,5$). Высокий уровень моноцитов крови и их функциональной активности (рис.25) возможно вызван недостаточным фагоцитозом ЦИК (не реализуется эффект потребления), что по-видимому и обусловило содружественную связь показателей моноцитарного фагоцитоза с высокими показателями цитолиза

ликвора на 18-20 день заболевания ($r=0,68$; $p<0,05$).

Значимое повышение уровня гранулоцитов и поглотительной активности нейтрофилов ($p<0,05$; $t=2,5$) выявлены в периоде ранней реконвалесценции, на третьей неделе заболевания (таб.15).

Кислородозависимая бактерицидная активность лейкоцитов в острый период и период реконвалесценции не отличается от нормативного уровня.

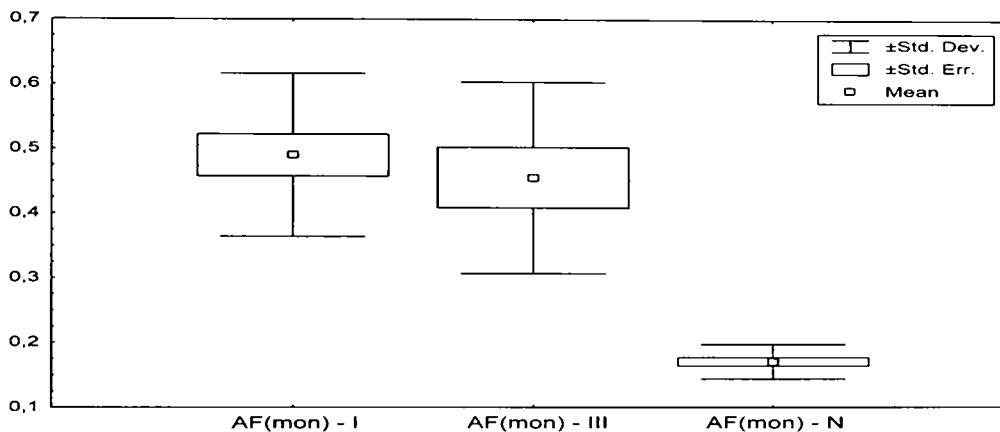


Рис.25. Уровень поглотительной активности моноцитов у детей с энтеровирусным менингитом ($10^9/\text{л}$) на I и III неделе заболевания

При менингеальной форме энтеровирусной инфекции у детей на протяжении всего периода наблюдения не регистрировалось отклонения уровня CD20 – лимфоцитов, IgA и ЦИК от нормативных значений ($p>0,05$). В динамике на первой – третьей неделе заболевания отмечались высокие показатели IgM ($p<0,0001$; $t=4,7$) и снижение IgG ($p<0,001$; $t=3,5$), что соответствует характеристике гуморального звена иммунитета при ЭМ у подростков (таб. 16 рис. 26).

Как и у пациентов подросткового возраста, положительные корреляционные связи между иммуноглобулинами класса M и ЦИК ($p<0,05$ $r=0,77$), высокий уровень IgM, свидетельствуют о первичном характере иммунного ответа.

В отличие от подростков, у детей отмечается снижение иммуноглобулино-

класса G в острый период ($p < 0,0001$; $t = 4,5$) и период ранней реконвалесценции ($p < 0,01$; $t = 2,6$), не выявлена зависимость между уровнем ЦИК и IgG на третьей неделе заболевания, что подтверждает преимущественное участие иммуноглобулинов класса M в реакциях адаптивного иммунитета у детей в течение первых трех недель заболевания при энтеровирусном менингите.

Таблица 16

Показатели гуморального звена иммунитета у детей
при энтеровирусном менингите

Показатель $10^9/\text{л}$	Неделя	Дети ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
CD20 – лимф., $10^9/\text{л}$	I	$0,35 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,05$	$p_1 = 0,2$	$p_3 = 0,12$
	III	$0,3 \pm 0,04$		$p_2 = 0,34$	
IgG, г/л	I	$8,7 \pm 0,6 \downarrow$	$12,4 \pm 2,1$	$p_1 = 0,00008$	$p_3 = 0,12$
	III	$9,2 \pm 0,67 \downarrow$		$p_2 = 0,006$	
IgM, г/л	I	$1,5 \pm 0,1 \uparrow$	$0,98 \pm 0,2$	$p_1 = 0,0005$	$p_3 = 0,03$
	III	$1,8 \pm 0,18 \uparrow$		$p_2 = 0,001$	
IgA, г/л	I	$1,23 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$p_1 = 0,15$	$p_3 = 0,8$
	III	$1,14 \pm 0,2$		$p_2 = 0,2$	
ЦИК, ед	I	$61,1 \pm 6,8$	$62,5 \pm 3,7$	$p_1 = 0,7$	$p_3 = 0,17$
	III	$49,5 \pm 4,3 \downarrow$		$p_2 = 0,054$	

Примечание: p_1 - сравнение группы детей в с нормой на I неделе, p_2 – сравнение группы детей с нормой на III неделе, p_3 – сравнение показателей группы детей на I и III неделе

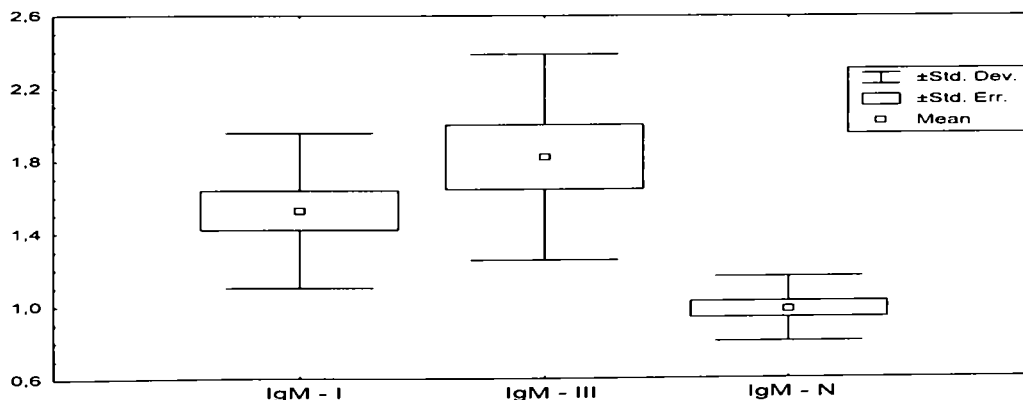


Рис. 26. Уровень IgM у детей при энтеровирусном менингите на I, III неделе заболевания в сравнении с показателем возрастной нормы (г/л)

Для характеристики клеточного звена иммунитета у детей с ЭВИ проведено определение уровня CD3-, CD4-, CD8- и CD16 - лимфоцитов у 16 больных на I и III неделе заболевания (таб. 17).

Таблица 17

Показатели клеточного звена иммунитета у детей при ЭМ

Показатель 10 ⁹ /л	Неделя	Дети (M±m)	Норма (M±m)	p ₁	p ₂	p ₃
CD3 - лимфоциты, 10 ⁹ /л	I	1,45±0,12	1,65±0,02	p ₁ = 0,12	p ₂ = 0,8	p ₃ = 0,9
	III	1,5±0,25				
CD4 - лимфоциты, 10 ⁹ /л	I	0,79±0,07↓	1,0±0,13	p ₁ =0,012	p ₂ = 0,7	p ₃ = 0,9
	III	0,92±0,13				
CD8 - лимфоциты, 10 ⁹ /л	I	0,55±0,05	0,48±0,07	p ₁ = 0,2	p ₂ = 0,03	p ₃ = 0,5
	III	0,74±0,11↑				
CD16 - лимфоциты, 10 ⁹ /л	I	0,37±0,04	0,29±0,09	p ₁ = 0,12	p ₂ = 0,6	p ₃ = 0,08
	III	0,33±0,08				

Примечание: p₁- сравнение группы детей в с нормой на I неделе, p₂ – сравнение группы детей с нормой на III неделе, p₃ – сравнение показателей группы детей на I и III неделе

Течение энтеровирусного менингита у детей в острый период заболевания характеризуется транзиторным снижением уровня CD4-лимфоцитов (p<0,05; t=2,8). Показатели CD8 -, CD3-лимфоцитов, NK-клеток соответствуют нормативным значениям (p>0,05). На третьей неделе заболевания отмечено увеличение числа цитотоксических лимфоцитов периферической крови (p<0,05; t=2,5). Интервал наблюдаемого значения CD8-лимфоцитов составил 0,15-1,19×10⁹/л (рис. 27, 29).

У детей заложен высокий потенциал клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа, что подтверждается положительными нормативными значениями индекса поляризации и не приводит к снижению показателей уровня лимфоцитов крови, которое наблюдается у пациентов-подростков.

Установлена адаптивно-компенсаторная содружественная реакция между цитотоксическими лимфоцитами и активностью моноцитарного фагоцитоза ($r=0,79$; $p<0,05$), что прогностически характеризует благоприятное течение заболевания.

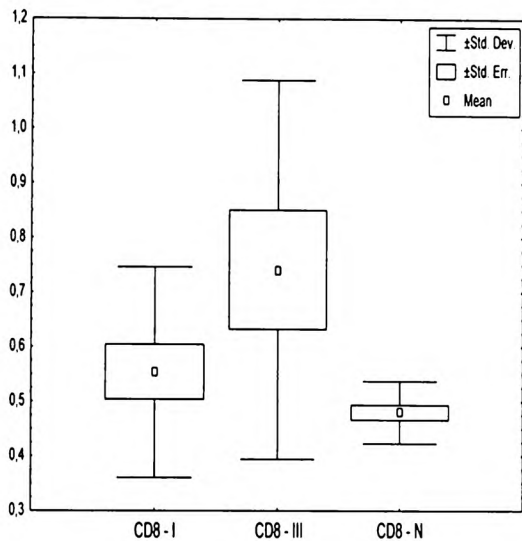


Рис.27. Уровень цитотоксических лимфоцитов у детей при ЭМ на I, III неделе заболевания ($10^9/\text{л}$)

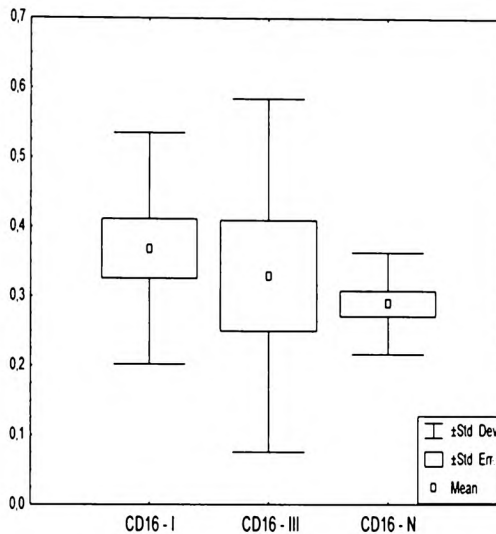


Рис.28. Уровень НК-клеток у детей при ЭМ на I, III неделе заболевания ($10^9/\text{л}$)

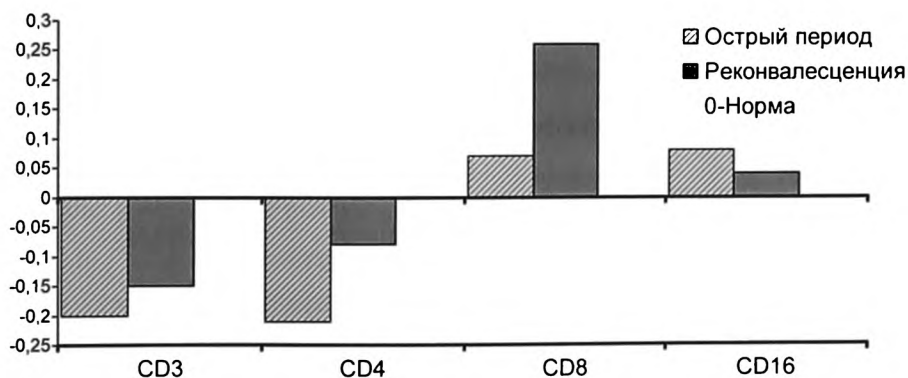


Рис. 29. Уровень субпопуляций лимфоцитов у детей при энтеровирусном менингите ($10^9/\text{л}$) на I, III неделе заболевания

Специфический иммунный ответ сопряжен с продукцией цитокинов. Синтез и секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – это проявление ранней воспалительной реакции.

От сбалансированности цитокиновой регуляции зависит состояние иммунной реактивности, поскольку цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и клеточным иммунитетом, определяют преимущественную направленность иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу.

Таблица 18

Количество $CD3^+/IFN\gamma^+$ -, $CD3^+/IL2^+$ -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ - и $CD3^+/IL4^+$ - клеток при энтеровирусном менингите у детей

Показатели $10^9/\text{л}$	Неделя	Дети ($M\pm m$)	Норма ($M\pm m$)	p_1, p_2	p_3
$CD3^+/IFN\gamma^+$ спонт., $10^9/\text{л}$	I	$0,043\pm 0,005$	$0,032\pm 0,011$	$p_1 = 0,13$	$p_3 = 0,4$
	III	$0,039\pm 0,006$		$p_2 = 0,26$	
$CD3^+/IFN\gamma^+$ стим., $10^9/\text{л}$	I	$0,42\pm 0,06$	$0,5\pm 0,08$	$p_1 = 0,17$	$p_3 = 0,4$
	III	$0,35\pm 0,07$		$p_2 = 0,07$	
$CD3^+/TNF\alpha^+$ спонт., $10^9/\text{л}$	I	$0,07\pm 0,008$	$0,082\pm 0,025$	$p_1 = 0,4$	$p_3 = 0,5$
	III	$0,08\pm 0,016$		$p_2 = 0,8$	
$CD3^+/TNF\alpha^+$ стим., $10^9/\text{л}$	I	$0,48\pm 0,05 \downarrow$	$0,77\pm 0,12$	$p_1 = 0,0003$	$p_3 = 0,58$
	III	$0,47\pm 0,08 \downarrow$		$p_2 = 0,008$	
$CD3^+/IL2^+$ спонт., $10^9/\text{л}$	I	$0,04\pm 0,009$	$0,037\pm 0,011$	$p_1 = 0,6$	$p_3 = 0,8$
	III	$0,042\pm 0,007$		$p_2 = 0,3$	
$CD3^+/IL2^+$ стим., $10^9/\text{л}$	I	$0,19\pm 0,03 \downarrow$	$0,64\pm 0,029$	$p_1 = 0,00004$	$p_3 = 0,4$
	III	$0,47\pm 0,28$		$p_2 = 0,7$	
$CD3^+/IL4^+$ спонт., $10^9/\text{л}$	I	$0,04\pm 0,006 \uparrow$	$0,024\pm 0,005$	$p_1 = 0,009$	$p_3 = 0,8$
	III	$0,045\pm 0,007 \uparrow$		$p_2 = 0,01$	
$CD3^+/IL4^+$ стим., $10^9/\text{л}$	I	$0,06\pm 0,007$	$0,07\pm 0,02$	$p_1 = 0,5$	$p_3 = 0,98$
	III	$0,07\pm 0,01$		$p_2 = 0,6$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей в группе детей в с показателем возрастной нормы на I неделе, p_2 – сравнение показателей в группе детей с показателем возрастной нормы на III неделе, p_3 – сравнение показателей в группе детей на I и III неделе

У детей с энтеровирусным менингитом число спонтанно продуцирующих $CD3^+/IFN\gamma^+$ -, $CD3^+/IL2^+$ -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов соответствует

нормативным значениям на протяжении всего периода наблюдения. Увеличение числа $CD3^+$ - лимфоцитов, содержащих в цитоплазме IL4 при спонтанном синтезе, отмечалось в острый период ($p < 0,01$; $t = 3,0$) и на третьей ($p < 0,05$; $t = 3,1$) заболевании.

При определении ФМА⁺ иономицин стимулированных Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины ($IL2^+$, $TNF\alpha^+$), выявлено снижение их резервных возможностей в острую стадию заболевания: $TNF\alpha$ ($p < 0,001$; $t = 4,8$), $IL2$ ($p < 0,001$; $t = 6,1$) как и у пациентов подросткового возраста.

Уровень стимулированной секреции $CD3^+/IFN\gamma^+$ - и $CD3^+/IL4^+$ - лимфоцитов соответствует показателю возрастной нормы на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$).

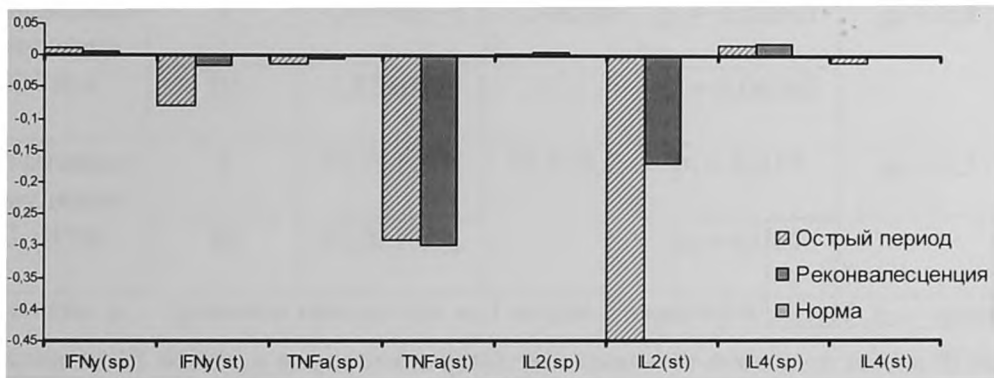


Рис. 30. Уровень $CD3$ -лимфоцитов, продуцирующих цитокины при спонтанном и стимулированном синтезе, у детей при ЭМ на I, III неделе заболевания ($10^9/\text{л}$)

Снижение функциональной активности $CD3^+/IFN\gamma^+$ ($p < 0,05$; $r = 3,0$), $CD3^+/IL2^+$ ($p < 0,0001$; $r = 9,1$), $CD3^+/IL4^+$ ($p < 0,0001$; $r = 10,0$), $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($p < 0,05$; $r = 2,7$) - лимфоцитов в острый период и период реконвалесценции проявлялось уменьшением коэффициента стимуляции этих субпопуляций лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$), не отмечалось снижения стартового показателя коэффициента стимуляции $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов ($p > 0,05$).

Уровень коэффициента стимуляции $CD3^+$ - лимфоцитов при энтеровирусной инфекции у пациентов контрольной группы – дети ($M \pm m$) представлен в таблице 19.

Таблица 19

Коэффициент стимуляции $CD3$ -лимфоцитов у детей с ЭМ

Показатель $10^9/л$	Неделя	Дети ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
Коэффициент стимуляции $CD3^+/TNF\alpha^+$	I	7,73±1,16	9,5±0,27	$p_1 = 0,2$	$p_3 = 0,1$
	III	6,53±1,2↓		$p_2 = 0,02$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IL2^+$	I	8,07±2,7↓	16,7±0,6	$p_1 = 0,006$	$p_3 = 0,2$
	III	5,3±7,7↓		$p_2 = 0,00008$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IL4^+$	I	1,61±0,17↓	3,5±0,06	$p_1 = 0,00001$	$p_3 = 0,8$
	III	1,67±0,2↓		$p_2 = 0,00002$	
Коэффициент стимуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$	I	10,7±1,64↓	16,3±0,7	$p_1 = 0,015$	$p_3 = 0,5$
	III	10,0±1,69↓		$p_2 = 0,014$	

Примечание: p_1 – сравнение показателей на I неделе с возрастной нормой; p_2 – сравнение показателе на III неделе с возрастной нормой; p_3 – сравнение показателе на I и III неделе заболевания при ЭМ

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.

Выявлена содружественная реакция между функциональной активностью $CD3^+/IFN\gamma^+$ - лимфоцитов и уровнем цитотоксических лимфоцитов ($r=0,58$; $p<0,05$), синергизм функциональной активности $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов и NK-клеток ($r=0,65$; $p<0,05$), подавляющее влияние высокой функциональной активности $CD3^+/IL2^+$ на иммуноглобулины класса M ($r=0,77$; $p<0,05$).

Высокая функциональная активность $CD3^+/IL4^+$ - лимфоцитов, возможно, оказывает супрессивное влияние на уровень естественных киллеров ($r=-0,65$; $p<0,05$), поглотительную активность моноцитов ($r=-0,63$; $p<0,05$), способствует задержке санации ликвора ($r=-0,77$; $p<0,05$).

В острый период и период реконвалесценции у детей с энтеровирусным менингитом, в отличие от подростков, преобладает число больных с положительными значениями индекса поляризации, что свидетельствует о преобладании клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа. Значения индекса поляризации представлены на рис.31.

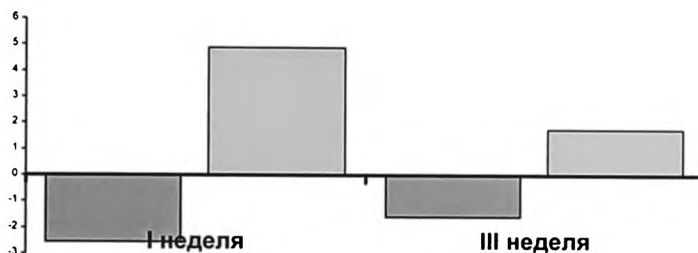


Рис. 31. Индекс поляризации у детей с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания

Таким образом, у детей с энтеровирусным менингитом, в отличие от пациентов подросткового возраста, активизация фагоцитарного звена иммунитета, преимущественно за счет моноцитарного фагоцитоза, в сочетании с нормальным уровнем NK-клеток и повышением уровня цитотоксических лимфоцитов, при сохраненной или повышенной продукции провоспалительных медиаторов, обуславливает преимущественную направленность иммунного ответа по Th1-типу. О чем свидетельствуют положительные значения индекса поляризации в острый период заболевания и период ранней реконвалесценции.

У пациентов детской группы, как и у подростков, при энтеровирусном менингите наблюдается снижения функциональной активности $CD3^-$ лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины, как и у подростков, у

детей адаптивные реакции гуморального иммунитета осуществляются с преимущественным участием IgM, и в течение первых трех недель заболевания при энтеровирусном менингите.

4.5 Иммунологическая характеристика энтеровирусного менингита у взрослых пациентов

Для выявления особенностей течения энтеровирусного менингита у взрослых пациентов проведено исследование гематологических и иммунологических показателей в группе сравнения, которую составили 37 пациентов в возрасте от 19 до 40 лет. Анализ данных проводился в динамике: на первой и третьей неделе заболевания (острый период и период реконвалесценции).

Таблица 20

Показатели гемограммы у взрослых больных с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания

Показатель $10^9/\text{л}$	Контрольные группы (M±m)		Норма	p ₁ , p ₂	p ₃
	I	III			
Лейкоциты	I	5,8±0,4	6,57±2,8	p ₁ = 0,5	p ₃ =0,36
	III	5,66±0,45		p ₂ =0,34	
Лимфоциты	I	1,7±0,16↓	2,7±0,55	p ₁ =0,005	p ₃ =0,5
	III	1,9±0,11↓		p ₂ =0,04	
Моноциты	I	0,36±0,03	0,31±0,02	p ₁ = 0,08	p ₃ =0,8
	III	0,37±0,04↑		p ₂ =0,04	
Гранулоциты	I	3,7±0,38	3,6±1,7	p ₁ = 0,7	p ₃ =0,2
	III	3,38±0,38		p ₂ =0,8	

Примечание: p₁ - сравнение показателей на I неделе с показателями возрастной нормы, p₂ - сравнение показателей на III неделе с показателями возрастной нормы; p₃ - сравнение показателей на I неделе с показателями на III неделе заболевания

У взрослых больных, как и у подростков, выявлено снижение абсолютного числа лимфоцитов периферической крови (таб.20, рис. 33), причем снижение стартовых показателей выражено с большей степенью

достоверности ($p < 0,01$; $t = 3,4/p < 0,05$; $t = 2,5$). Уровень лимфоцитов на первой неделе заболевания регистрировался в интервале от $0,73 \cdot 10^9$ до $3,05 \cdot 10^9$ л, в период реконвалесценции от $1,9 \cdot 10^9$ до $1,12 \cdot 10^9$ л.

Умеренное повышение уровня моноцитов (рис. 32) крови ($p < 0,05$; $t = 2,4$) наблюдается на III неделе от начала заболевания (от $0,14 \cdot 10^9$ до $0,55 \cdot 10^9$ л).

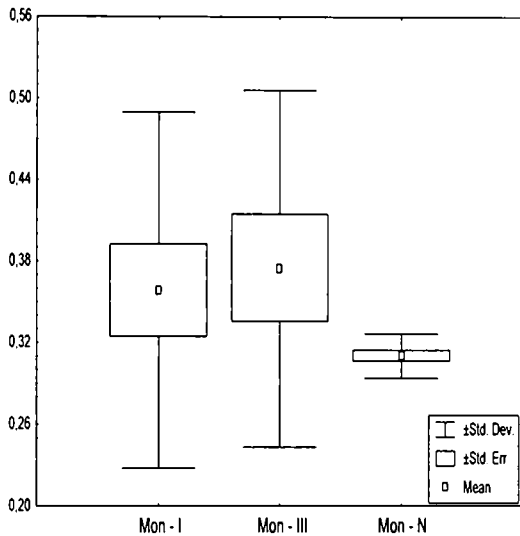


Рис. 32. Уровень моноцитов у взрослых пациентов с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания (10^9 /л)

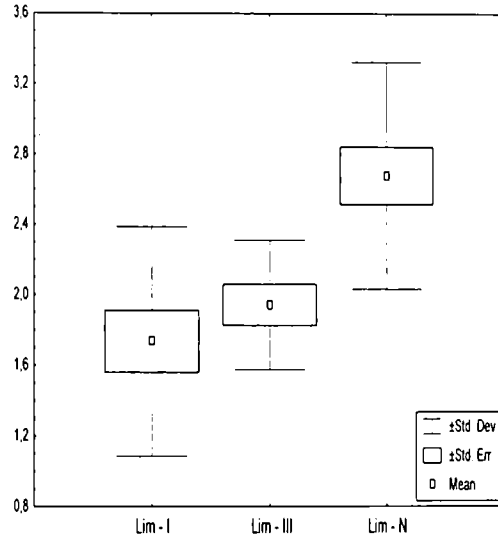


Рис. 33. Уровень лимфоцитов у взрослых пациентов с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания (10^9 /л)

При анализе показателей фагоцитарного звена иммунитета у взрослых с энтеровирусным менингитом выявлена повышенная фагоцитарная активность моноцитов на первой ($p < 0,05$; $t = 2,99$) и третьей неделе заболевания ($p < 0,05$; $t = 2,9$). Уровень стартовых показателей фагоцитарной активности моноцитов не отличался от показателей в период реконвалесценции (таб.21). Показатель уровня фагоцитарной активности, окислительной бактерицидности нейтрофилов не отличался от нормативных значений (таб.21) в течение трех недель наблюдения.

У взрослых иммунологическая перестройка в остром периоде заболевания отражает первичную защитную реакцию в виде нарастания числа функционально активных моноцитов (поглотительной активности), что не наблюдалось у подростков, и было характерно для пациентов детской группы.

При энтеровирусном менингите у взрослых, как и у подростков, не отмечалось увеличения числа В-лимфоцитов в течение периода наблюдения. Показатель IgG и IgA сохранялся в пределах возрастной нормы в течение первых трех недель болезни.

Таблица 21

Показатели фагоцитарного звена иммунитета при энтеровирусном менингите у взрослых

Показатель 10 ⁹ /л	Неделя	Взрослые (M±m)	Норма (M±m)	p _{1,2}	p ₃
Фагоцитарная активность нейтрофилов, 10 ⁹ /л	I	3,19±0,3	3,05±0,73	p ₁ = 0,39	p ₃ = 0,98
	III	3,1±0,3		p ₂ = 0,96	
Фагоцитарная активность моноцитов, 10 ⁹ / л	I	0,27±0,03↑	0,18±0,04	p ₁ = 0,01	p ₃ = 0,97
	III	0,28±0,04↑		p ₂ = 0,02	
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	I	41,8±2,7	43,78±12,2	p ₁ = 0,6	p ₃ = 0,1
	III	33,7±3,02↓		p ₂ = 0,04	
НСТ - тест спонтанный, %	I	13,2±2,02	9,8±1.0	p ₁ = 0,19	p ₃ = 0,09
	III	9,5±1,86		p ₂ = 0,7	
НСТ – тест, стимулированный, %	I	21,4±3,04	-	-	p ₃ = 0,07
	III	16,0±2,75		-	

Примечание: p₁ - сравнение показателей в группе взрослых с показателем нормы на I неделе заболевания, p₂ - сравнение показателей в группе взрослых с показателем нормы на III неделе заболевания, p₃ - сравнение показателей в группе взрослых на I и III неделе заболевания

Повышение стартового уровня IgM ($p < 0,001$; $t = 4,4$) и в период ранней реконвалесценции ($p < 0,01$; $t = 3,9$) связано с первичным характером иммунного ответа. Уровень IgG в период ранней реконвалесценции находится в прямой зависимости от стартового количества CD20-лимфоцитов ($p < 0,05$; $r = 0,67$).

Показатели гуморального звена иммунитета у взрослых больных представлены в таблице 22.

Таблица 22

Показатели гуморального звена иммунитета у взрослых с
энтеровирусным менингитом

Показатель ($10^9/\text{л}$)	Неделя болезни	Взрослые ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
CD20 – лимфоциты, $10^9/\text{л}$	I	$0,23 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,015$	$p_1 = 0,8$	$p_3 = 0,97$
	III	$0,26 \pm 0,03$		$p_2 = 0,53$	
IgG, г/л	I	$11,8 \pm 1,3$	$13,5 \pm 1,3$	$p_1 = 0,18$	$p_3 = 0,9$
	III	$10,35 \pm 1,4$		$p_2 = 0,07$	
IgM, г/л	I	$2,0 \pm 0,21 \uparrow$	$1,0 \pm 0,32$	$p_1 = 0,0007$	$p_3 = 0,8$
	III	$2,2 \pm 0,2 \uparrow$		$p_2 = 0,003$	
IgA, г/л	I	$1,8 \pm 0,19$	$1,8 \pm 0,9$	$p_1 = 0,7$	$p_3 = 0,5$
	III	$1,75 \pm 0,2$		$p_2 = 0,67$	
ЦИК, ед	I	$94,1 \pm 13,4$	$76,75 \pm 7$	$p_1 = 0,4$	$p_3 = 0,17$
	III	$84,4 \pm 14,3$		$p_2 = 0,7$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей в группе взрослых в с показателем нормы на I неделе, p_2 – сравнение показателей в группе взрослых с показателем нормы на III неделе, p_3 – сравнение показателей в группе взрослых на I и III неделе

При анализе показателей клеточного звена иммунитета у взрослых пациентов не выявлено достоверного отклонения уровня CD4-лимфоцитов от показателей возрастной нормы в острый период и на третьей неделе заболевания. Выявлено снижение уровня CD3 - , CD8 - , CD16 - лимфоцитов в группе взрослых больных и в острый период и в период ранней реконвалесценции.

Число CD3-лимфоцитов на первой неделе наблюдения регистрировалось в пределах $0,59-2,5 \times 10^9/\text{л}$, в период реконвалесценции с $0,73$ до $1,9 \times 10^9/\text{л}$, наблюдалось снижение стартовых показателей CD3-лимфоцитов ($p < 0,05$; $t=3,0$) и снижение на третьей неделе заболевания ($p < 0,05$; $t=2,4$) в сравнении с нормативными значениями (таб. 23, рис.34).

Уровень цитотоксических лимфоцитов определялся ниже нормы ($p < 0,0001$; $t=7,9$) в острый период и находился в интервале $0,18 - 0,91 \times 10^9/\text{л}$. Отмечалось снижение показателя CD8-лимфоцитов ($p < 0,00001$; $t=14,4$) и через три недели от начала болезни. Уровень цитотоксических лимфоцитов в период ранней реконвалесценции регистрировался в пределах $0,12-0,77 \times 10^9/\text{л}$ и был ниже нормативных показателей даже при максимальных значениях (таб. 23, рис.34).

Таблица 23

Показатели клеточного звена иммунитета у взрослых пациентов с энтеровирусным менингитом в острый период и период реконвалесценции

Показатель $10^9/\text{л}$	Неделя болезни	Взрослые ($M \pm m$)	Норма ($M \pm m$)	p_1, p_2	p_3
CD3 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1	$1,3 \pm 0,14 \downarrow$	$1,79 \pm 0,28$	$p_1 = 0,01$	$p_3 = 0,4$
	3	$1,46 \pm 0,1 \downarrow$		$p_2 = 0,04$	
CD4 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1	$0,83 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,01$	$p_1 = 0,28$	$p_3 = 0,5$
	3	$0,94 \pm 0,09$		$p_2 = 0,8$	
CD8 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1	$0,43 \pm 0,05 \downarrow$	$0,97 \pm 0,09$	$p_1 = 0,00003$	$p_3 = 0,4$
	3	$0,44 \pm 0,05 \downarrow$		$p_2 = 0,00001$	
CD16 - лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1	$0,15 \pm 0,02 \downarrow$	$0,3 \pm 0,2$	$p_1 = 0,006$	$p_3 = 0,5$
	3	$0,16 \pm 0,026 \downarrow$		$p_2 = 0,04$	

Примечание: p_1 - сравнение показателей в группе взрослых в с показателем нормы на I неделе, p_2 - сравнение показателей в группе взрослых с показателем нормы на III неделе, p_3 - сравнение показателей в группе взрослых на I и III неделе

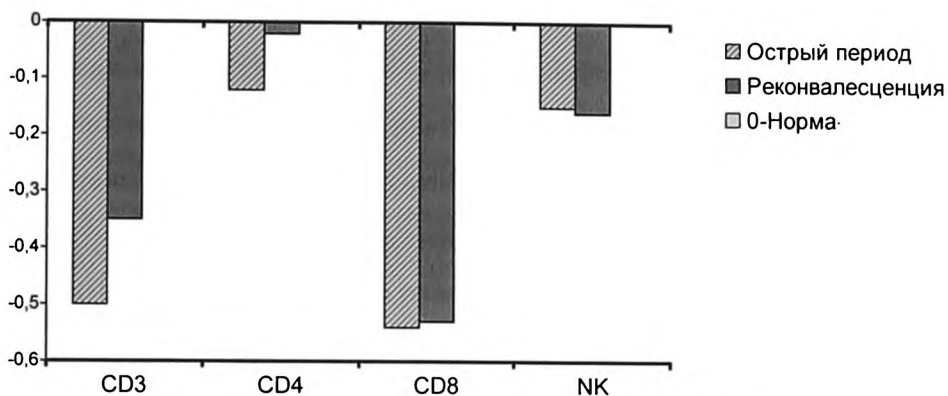


Рис. 34. Уровень субпопуляций лимфоцитов у взрослых с энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания ($10^9/\text{л}$)

Наблюдались низкие стартовые показатели NK ($p < 0,01$; $t = 3,3$) и снижение показателя на третьей неделе течения ЭМ ($p < 0,05$; $t = 2,4$). Интервал наблюдаемых значений уровня NK на первой неделе составил $0,03-0,36 \times 10^9/\text{л}$, а в периоде ранней реконвалесценции – $0,05-0,27 \times 10^9/\text{л}$ (таб. 23, рис. 34).

Проведено изучение популяции CD3^+ – лимфоцитов, содержащих в цитоплазме провоспалительные цитокины (IL2 , $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$) и противовоспалительные цитокины (IL4) при их спонтанном синтезе и в ответ на стимуляцию у взрослых больных (таб.24).

В острый период энтеровирусной инфекции у взрослых пациентов не отмечается изменения числа CD3 -лимфоцитов, содержащих в цитоплазме $\text{IFN}\gamma$, IL2 при спонтанном синтезе, выявлено снижение $\text{CD3}^+/\text{TNF}\alpha^+$ - лимфоцитов ($p < 0,05$; $t = 2,7$) и увеличение CD3 -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих IL4 ($p < 0,05$; $t = 2,4$).

На третьей неделе течения энтеровирусного менингита (период ранней реконвалесценции) уровень CD3 -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих провоспалительные ($\text{IFN}\gamma^+$, $\text{TNF}\alpha^+$, IL2^+) и противовоспалительные (IL4^+) цитокины, не отличается от показателя возрастной нормы (таб.24).

Количество CD3⁺/IFN γ ⁺–, CD3⁺/IL2⁺–, CD3⁺/TNF α ⁺– и CD3⁺/IL4⁺– клеток при энтеровирусной инфекции у взрослых пациентов с ЭМ

Показатели 10 ⁹ /л	Неделя болезни	Взрослые (M \pm m)	Норма (M \pm m)	p ₁ , p ₂	p ₃
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,033 \pm 0,006	0,03 \pm 0,02	p ₁ = 0,78	p ₃ = 0,8
	III	0,03 \pm 0,01		p ₂ = 0,9	
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,26 \pm 0,03 \downarrow	0,5 \pm 0,19	p ₁ = 0,0004	p ₃ = 0,9
	III	0,3 \pm 0,05		p ₂ = 0,14	
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,06 \pm 0,01 \downarrow	0,08 \pm 0,05	p ₁ = 0,017	p ₃ = 0,3
	III	0,16 \pm 0,07		p ₂ = 0,3	
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,39 \pm 0,04 \downarrow	0,77 \pm 0,2	p ₁ = 0,00007	p ₃ = 0,5
	III	0,4 \pm 0,05 \downarrow		p ₂ = 0,00003	
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,035 \pm 0,006	0,037 \pm 0,025	p ₁ = 0,9	p ₃ = 0,4
	III	0,06 \pm 0,025		p ₂ = 0,3	
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,16 \pm 0,02 \downarrow	0,6 \pm 0,2	p ₁ = 0,00001	p ₃ = 0,6
	III	0,14 \pm 0,03 \downarrow		p ₂ = 0,0001	
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	I	0,037 \pm 0,006 \uparrow	0,024 \pm 0,013	p ₁ = 0,03	p ₃ = 0,9
	III	0,037 \pm 0,01		p ₂ = 0,2	
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	I	0,037 \pm 0,004 \downarrow	0,07 \pm 0,06	p ₁ = 0,0005	p ₃ = 0,7
	III	0,04 \pm 0,01 \downarrow		p ₂ = 0,01	

Примечание: p₁- сравнение показателей в группе взрослых в с показателями возрастной нормы на I неделе, p₂ – сравнение показателей в группе взрослых на III неделе с показателем возрастной нормы, p₃ – сравнение показателей в группе взрослых на I и III неделе заболевания

При анализе резервной возможности CD3-лимфоцитов в ответ на стимуляцию выявлено снижение CD3⁺/IFN γ ⁺ (p<0,001; t=4,6), CD3⁺/IL2⁺ (p<0,0001; t=9,1), CD3⁺/TNF α ⁺ (p<0,0001; t=5,7) и CD3⁺/IL4⁺ (p<0,001; t=4,5)-клеток в острый период течения ЭМ у взрослых больных (таб. 24).

Снижение функциональной активности CD3⁺/IL4⁺– (p<0,01; t=3,5), CD3⁺/IL2⁺ (p<0,0001; t=7,1) – лимфоцитов в начальный период проявлялось уменьшением коэффициента стимуляции этих субпопуляций лимфоцитов по сравнению с показателем у здоровых людей (таб. 25).

Уровень коэффициента стимуляции CD3⁺ - лимфоцитов
при ЭМ у взрослых пациентов

Показатель	Неделя болезни	Взрослые (M±m)	Норма (M±m)	p ₁ , p ₂	p ₃
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /TNFα ⁺	I	8,3±2,07	9,98±0,59	p ₁ = 0,49	p ₃ = 0,2
	III	4,8±0,7↓		p ₂ = 0,0005	
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IL2 ⁺	I	3,7±0,8↓	23,2±4,2	p ₁ = 0,00008	p ₃ = 0,38
	III	5,9±2,3↓		p ₂ = 0,03	
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IL4 ⁺	I	1,0±0,18↓	3,85±0,7	p ₁ = 0,004	p ₃ = 0,36
	III	1,9±0,8		p ₂ = 0,1	
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IFNγ ⁺	I	16,2±9,1	19,1±4,3	p ₁ = 0,7	p ₃ = 0,9
	III	13,8±7,9		p ₂ = 0,7	

Примечание: p₁ – сравнение показателя на I неделе с показателем возрастной нормы, p₂ – сравнение показателя на III неделе с показателем возрастной нормы, p₃ – сравнение показателей на I и III неделе заболевания

В период ранней реконвалесценции выявлено уменьшение коэффициента стимуляции CD3-лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины IL2⁺ (p<0,05; t=2,6) и TNFα⁺ (p<0,001; t=5,2).

Регуляторные функции цитокинов в формировании иммунного ответа в острый период заболевания отражались в связях между уровнем CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов и поглотительной активностью макрофагов (r=0,45; p<0,05), между количеством CD3⁺/IL4⁺ - клеток, IgM (r=0,59; p<0,05) и ЦИК (r=0,62; p<0,05). В тоже время, выявлен синергизм уровня CD3⁺/TNFα⁺- лимфоцитов и В-клеток (p<0,05; r=0,54), уровня IgM (p<0,05; r=0,66), IgG (p<0,05; r=0,54), ЦИК (p<0,05; r=0,57) в острый период течения энтеровирусного менингита у взрослых.

Выявлены положительные корреляционные связи между $CD3^+/IL4^+$ -клетками и $CD20$ -лимфоцитами ($p < 0,05$; $r = 0,73$), $CD3$ -лимфоцитами, продуцирующими провоспалительные $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ и фагоцитарной активностью моноцитов ($p < 0,05$; $r = 0,78$) на третьей неделе заболевания, что является отражением регуляторных процессов реакции организма на воздействие энтеровируса в период реконвалесценции. На третьей неделе заболевания уровень $CD3^+/IL2^+$ -, $CD3^+/FНО\alpha^+$ - клеток и уровень IgM находятся в обратной корреляционной зависимости.

Проведенный анализ установил влияние уровня цитокин-продуцирующих клеток, их функциональной активности на клинические симптомы заболевания и их длительность у взрослых больных, что соответствует механизмам, влияющим на клинику энтеровирусного менингита у подростков.

Зависимость основных клинических симптомов от уровня $CD3^+$ - клеток, содержащих провоспалительные цитокины, подтверждается положительной связью между длительностью и интенсивностью головной боли и уровнем $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r = 0,66$; $p < 0,05$), $CD3^+/IL2^+$ ($r = 0,56$; $p < 0,05$) - лимфоцитов, уровнем цитоза ликвора и $CD3^+/IL2^+$ - лимфоцитами ($r = 0,62$; $p < 0,05$), обратной зависимостью стартового уровня $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r = -0,6$; $p < 0,05$) и цитоза ликвора на третьей неделе болезни.

Длительность сохранения менингеальных симптомов определялась уровнем $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r = 0,6$; $p < 0,05$) – лимфоцитов и находилась в обратной зависимости от числа $CD3^+/IFN\gamma^+$ - клеток ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Снижение функциональной активности $IL2^+$ ($r = -0,63$; $p < 0,05$) продуцирующих лимфоцитов способствовало более быстрому регрессу менингеальных симптомов.

При энтеровирусной инфекции у взрослых в острый период и период ранней реконвалесценции преобладают клеточно-опосредованные механизмы иммунного ответа, о чем свидетельствуют положительные значения индекса поляризации. Значения индекса поляризации представлены на рис. 35.

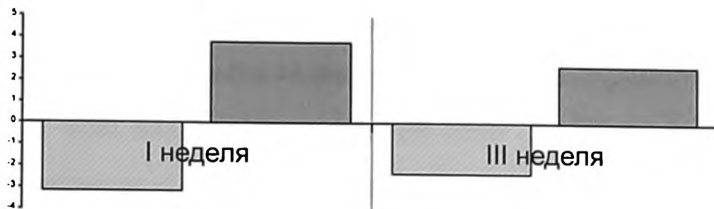


Рис. 35. Индекс поляризации у взрослых при энтеровирусном менингите на I, III неделе заболевания

На основании проведенного анализа гемо – и иммунограммы выделены особенности течения энтеровирусных менингитов у взрослых пациентов в сравнении с больными подросткового возраста.

Выявлено снижение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови, снижение содержания CD3⁻, CD8⁻ лимфоцитов и NK, снижение функциональной активности CD3⁺ - лимфоцитов, отсутствие повышения уровня антител класса G, что соответствует течению энтеровирусного менингита у подростков.

В отличие от пациентов подросткового возраста у взрослых наблюдается повышение фагоцитарной активности моноцитов, преобладание положительных значений индекса поляризации, который свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по Th1-типу.

4.6 Прогностическая оценка показателей иммунограммы у подростков при энтеровирусном менингите

Основные клинические симптомы при энтеровирусном менингите купируются в течение первой недели заболевания. Одним из основных показателей выздоровления считается нормализация плеоцитоза ликвора.

Оценка влияния показателей иммунного статуса на время санации ликвора проводилось методом сравнения групп по альтернативному признаку в двух несвязанных группах с помощью построения таблиц сопряженности и

дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов – χ^2 по Пирсону.

При анализе 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 в 64% случаев; $\chi^2=4,7$; $p < 0,05$;

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 происходит санация ликвора (цитоз > 20 клеток) с достоверностью 82% ($\chi^2=12,69$; $p=0,0004$; $t=2,2$), цитоз 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 $\leq M=0,07$; $\sigma=0,027$; $0,008 \times 10^9/\text{л}$.

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: $M=11,0$; $\sigma=4,1$; $m=1,4 \times 10^6/\text{л}$.

Таким образом, снижение, прежде всего, показателей врожденного иммунитета обуславливает задержку санации ликвора у пациентов подросткового возраста. Иными словами, время санации ликвора у подростков в большей степени зависит от уровня НК-клеток.

У пациентов групп сравнения – взрослые и дети анализ влияния показателей врожденного и адаптивного 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 $p < 0,05$, $t=3,3$.

2) одновременное снижение стартового уровня НК и цитотоксических лимфоцитов у взрослых больных, как и у подростков, вызывает задержку санации ликвора; $\chi^2=3,6$; $p < 0,05$ в 55% случаев. При условии санации ликвора уровень CD8-лимфоцитов составил: $M-0,32$; $\sigma-0,1$; $m-0,05 \times 10^9/\text{л}$, уровень НК-клеток: $M-0,21$; $\sigma-0,12$; $m-0,05 \times 10^9/\text{л}$.

Отсутствие санации ликвора у взрослых на третьей неделе заболевания наблюдалось при уровне CD8-лимфоцитов: $M-0,44$; $\sigma-0,16$; $m-0,07 \times 10^9/\text{л}$, уровне НК-клеток: $M-0,14$; $\sigma-0,06$; $m-0,02 \times 10^9/\text{л}$.

3) у взрослых пациентов выявлена зависимость времени санации ликвора от уровня моноцитов периферической крови и их поглотительной активности (рис.36).

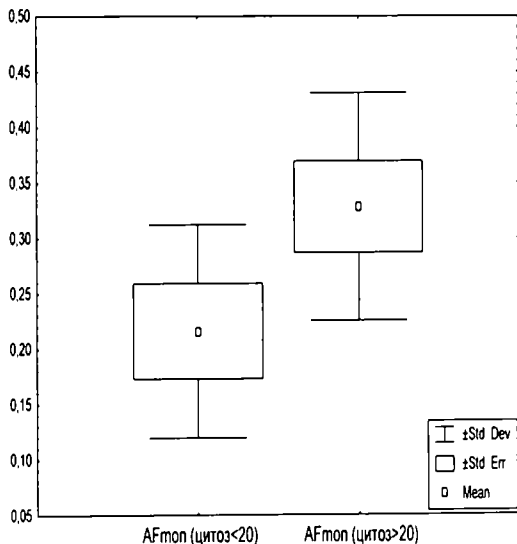


Рис.36. Зависимость времени санации ликвора от стартового уровня фагоцитарной активности моноцитов у взрослых с ЭМ ($10^9/\text{л}$)

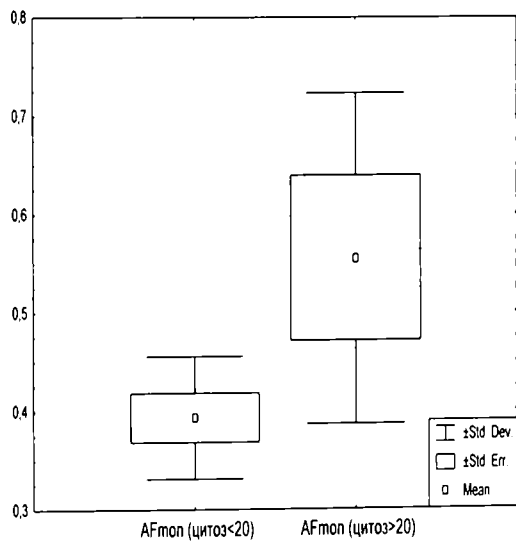


Рис.37. Зависимость времени санации ликвора от стартового уровня фагоцитарной активности моноцитов у детей с ЭМ ($10^9/\text{л}$)

При условии санации ликвора число моноцитов: $M-0,31$; $\sigma-0,1$; $m-0,048 \times 10^9/\text{л}$, фагоцитарная активность моноцитов составила $M-0,22$; $\sigma-0,09$; $m-0,04 \times 10^9/\text{л}$. При условии отсутствия санации ликвора на третьей неделе заболевания число моноцитов: $M-0,43$; $\sigma-0,09$; $m-0,04 \times 10^9/\text{л}$, фагоцитарная активность (рис.36): $M-0,33$; $\sigma-0,1$; $m-0,04 \times 10^9/\text{л}$.

4) у детей при условии санация ликвора (цитоз < 20), уровень цитоза составил: $M-11,3$; $\sigma-4,4$; $m-1,8 \times 10^6/\text{л}$, при условии задержки санации цитоз составил: $M-32,2$; $\sigma-7,4$; $m-3,3 \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,01$; $t=7.3$).

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

6) у детей не выявлена статистическая зависимость времени санации ликвора от стартового числа моноцитов периферической и фагоцитарной активности моноцитов (рис.37): цитоз < 20 клеток – число моноцитов - $M-0,49$; $\sigma-0,12$; $m-0,05 \times 10^9/\text{л}$, ФА моноцитов - $M-0,39$; $\sigma-0,06$; $m-0,02 \times 10^9/\text{л}$; цитоз > 20 клеток абсолютное число моноцитов - $M-0,68$; $\sigma-0,21$; $m-0,1 \times 10^6/\text{л}$, ФА моноцитов - $M-0,55$; $\sigma-0,16$; $m-0,08 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель настоящего 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.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 89 больных с энтеровирусным менингитом, средней степени тяжести. Основную группу составили 36 пациента подросткового возраста с 15 до 18 лет. Проведено сравнение клинических и иммунологических показателей у больных подросткового возраста со взрослыми больными – 37 пациентов 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.

Для всех больных основной группы и групп сравнения была характерна классическая клиническая картина болезни.

Для пациентов подростковой группы в 88% было острое начало заболевания с повышением температуры до фебрильных цифр, симптомов инфекционного токсикоза. В 55,6% случаев у подростков с первого дня болезни определялись симптомы, косвенно указывающие на наличие менингита: головная боль, боль при движении глазных яблок, тошнота и рвота, у 44,4% преобладали общеинфекционные симптомы: слабость, недомогание, боль и першение в горле.

Повышение температуры с первого дня заболевания регистрировалось у 86,1% подростков, на головную боль с первого дня заболевания жаловались 72,2% больных, тошноту и рвоту 44,5%. Катаральные симптомы отмечали 36,1% пациентов подросткового возраста в первый день болезни. Частота

проявления основных клинических симптомов в первый день заболевания в основной группе и группах сравнения представлена на рисунке 38.

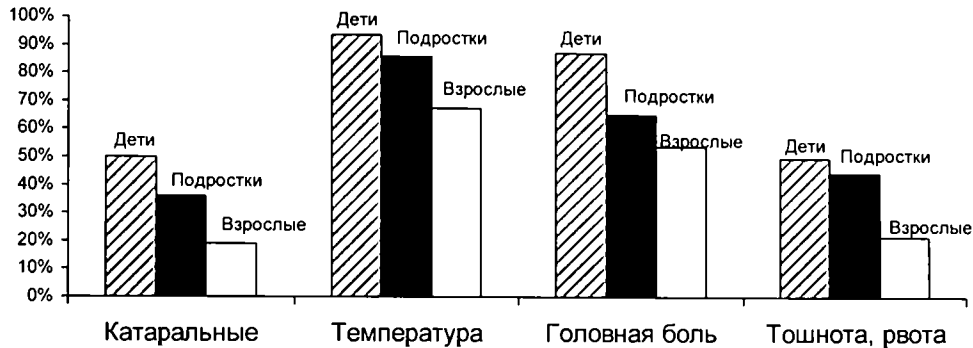


Рис. 38. Частота проявления основных клинических симптомов энтеровирусного менингита в начальный период у пациентов основной группы и групп сравнения(%)

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

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

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

При сравнительной клинической характеристике энтеровирусного менингита у пациентов различных возрастных групп нами установлена средняя продолжительность симптомов заболевания у больных подросткового возраста при энтеровирусном менингите, проведено сравнение длительности выявления

симптомов в различных возрастных группах. Сравнительная длительность основных клинических симптомов представлена на рисунке 39.

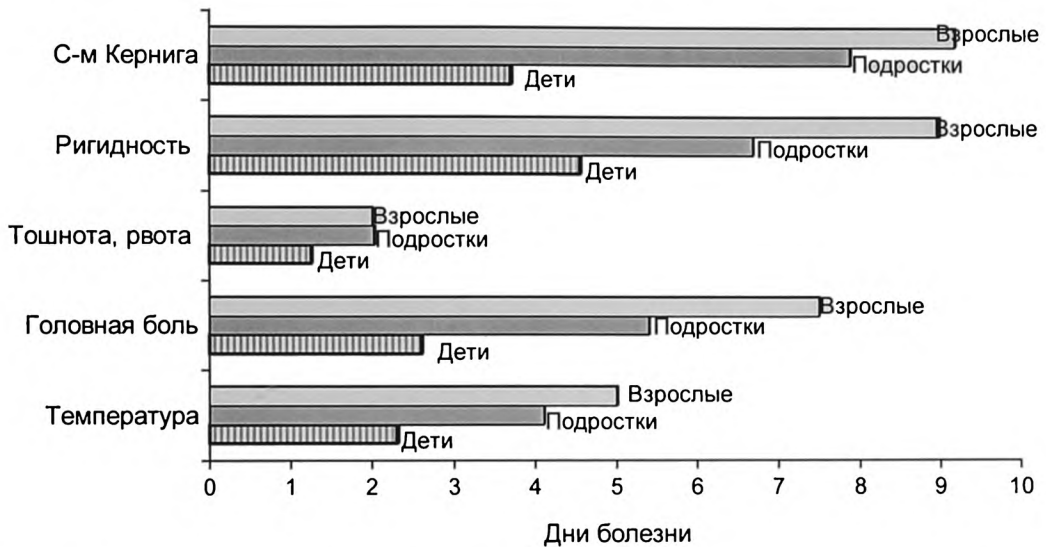


Рис. 39. Средняя длительность симптомов энтеровирусного менингита у пациентов основной группы и групп сравнения (подростки, дети, взрослые)

У подростков длительность лихорадки составила $4,1 \pm 0,4$ и не превышала 9 дней, продолжительность жалоб на головную боль - $5,4 \pm 0,4$ 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 выявления менингеальных симптомов составила 16 дней.

Очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала у всех пациентов.

По продолжительности симптомов заболевания у подростков и детей обнаружены следующие различия (рис.40; 41; 42; 43): увеличение длительности лихорадочного периода у подростков в сравнении с детьми ($p < 0,05$; $t = 2,2$); увеличение длительности регистрации цефалгии ($p < 0,01$; $t = 3,2$); увеличение длительности периода тошноты и рвоты ($p < 0,05$; $t = 2,08$);

увеличение времени выявления ригидности затылочных мышц ($p < 0,05$; $t = 2,4$) и симптома Кернига ($p < 0,05$; $t = 2,5$).

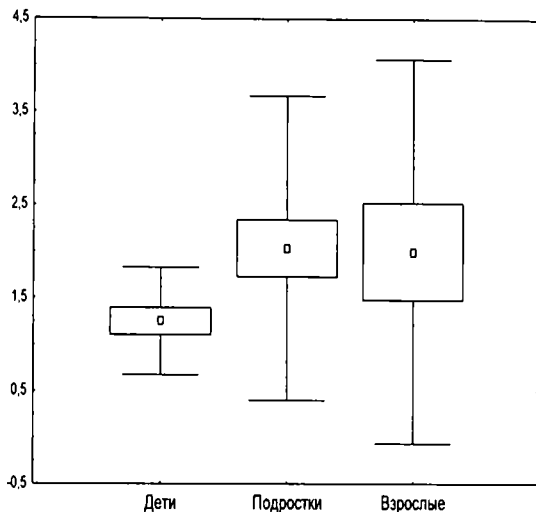


Рис.40. Длительность выявления тошноты и рвоты у пациентов различных возрастных групп (дни) при энтеровирусном менингите

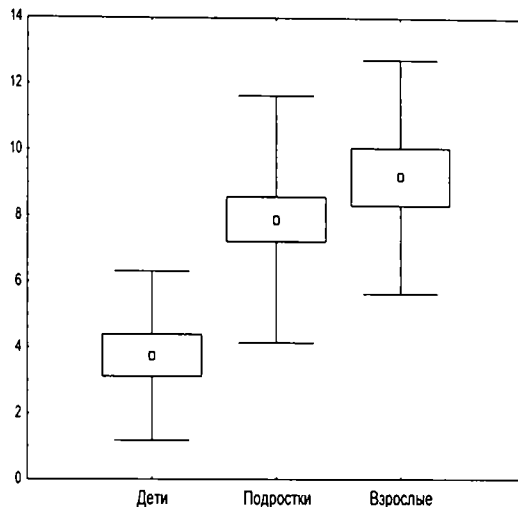


Рис. 41. Длительность выявления менингеальных симптомов у пациентов различных возрастных групп (дни) при энтеровирусном менингите

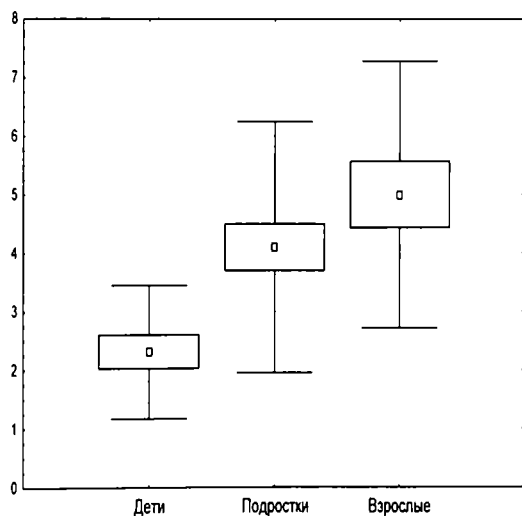


Рис.42. Длительность наблюдения лихорадки у пациентов различных возрастных групп (дни) при энтеровирусном менингите

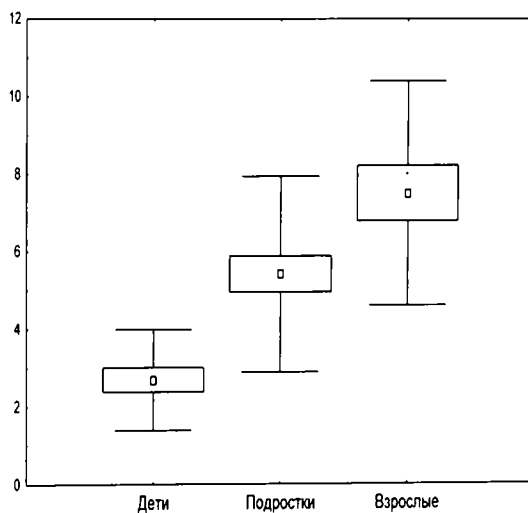


Рис. 43. Длительность сохранения головной боли у пациентов различных возрастных групп (дни) при энтеровирусном менингите

В группе подростков гендерных различий в длительности проявления симптомов энтеровирусного менингита не выявлено ($p>0,05$).

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

У 52% подростков, 25% детей и 40% взрослых пациентов санации ликвора на 18-20 день болезни не наблюдалось, цитоз ликвора 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. Гендерных различий уровня цитоза ликвора на третьей неделе заболевания у пациентов подростковой группы не выявлено ($p>0,05$).

Проведенный анализ клинических симптомов у пациентов подросткового возраста в сравнении с детьми и взрослыми больными позволяет сделать вывод, что по характеру начального периода и длительности выявления симптомов заболевания подростки не повторяют течение энтеровирусного менингита у детей и взрослых больных. По характеру начального периода, выраженности общеинфекционных симптомов группа подростков отличается от детей и взрослых больных, а по длительности регистрации симптомов заболевания от детской группы.

Развитие воспалительного процесса при энтеровирусном менингите у подростков характеризовалось изменениями в неспецифическом и клеточном звене иммунитета: лейкопения ($p<0,05$; $t=2,6$), лимфопения ($p<0,00001$; $t=43,7$), снижение уровня NK-клеток ($p<0,0001$; $t=6,5$) и уровня цитотоксических лейкоцитов ($p<0,01$; $t=2,9$).

Снижение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, и как следствие, супрессия клеточно-опосредованных механизмов иммунной

защиты, возможно, обусловили преимущественную направленность иммунного ответа по Th2-типу, что подтверждают отрицательные значения индекса поляризации на протяжении всего периода наблюдения.

Нами установлено, что первичной защитной реакцией на ранних стадиях заболевания при энтеровирусном менингите у подростков является кооперация фагоцитарного звена иммунитета и клеточно-опосредованных механизмов, что отражено в содружественных связях между уровнем НК-клеток и фагоцитарной активностью моноцитов ($r=0,64$; $p<0,05$), между числом моноцитов и 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 $TNF\alpha^+$ ($p<0,01$; $t=3,1$), что подтверждает зависимость основных клинических симптомов от уровня $CD3^+$ - клеток. Действие этих клеток осуществляется при непосредственном контакте с эндотелиальными и другими клетками.

Зависимость основных клинических симптомов острого периода от уровня $CD3$ -клеток, содержащих провоспалительные цитокины подтверждается положительной корреляционной связью между длительностью головной боли и числом $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r=0,61$; $p<0,05$), $CD3^+/IL2^+$ ($r=0,56$; $p<0,05$) - лимфоцитов, обратной связью между длительностью выявления менингеальных симптомов и числом $CD3^+/IFN\gamma^+$ - клеток ($r=-0,65$; $p<0,05$). Уровень цитоза ликвора, в частности уровень лимфоцитов ликвора, в острый период заболевания, находится зависимости от $CD3^+/IL2^+$ - лимфоцитов ($r=0,62$; $p<0,05$). Выявлена обратная связь между стартовым уровнем $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($r=-0,6$; $p<0,05$) - лимфоцитов и цитозом ликвора на третьей неделе болезни.

Регуляторные функции цитокинов в формировании иммунного ответа 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 ($r=0,62$; $p<0,05$).

При определении цитокинов в супернатанте ФМА⁺ иономицин-стимулированных клеток, выявлено, что лимфоциты периферической крови у подростков с энтеровирусным менингитом, содержащие провоспалительные цитокины IL2, TNF α , IFN γ , имеют низкую резервную возможность. Эта тенденция проявляется как в острый период заболевания, так и на третьей неделе течения энтеровирусного менингита.

Содружественная зависимость резервной возможности $CD3^+/TNF\alpha^+$ - ($r=0,66$; $p<0,05$) и $CD3^+/IFN\gamma^+$ ($r=0,63$; $p<0,05$) - лимфоцитов и уровня цитотоксических лимфоцитов прослеживается в начальный период при активации клеточно-опосредованных механизмов реализации иммунного ответа.

У подростков регистрируется низкий функциональный резерв $CD3^+/IFN\gamma^+$ ($p<0,0001$; $t=9,6$) -, $CD3^+/IL2^+$ ($p<0,0001$; $t=8,3$) -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($p<0,001$; $t=4,7$) - лимфоцитов в острую стадию заболевания, по данным стимулированной продукции $CD3^+$ - клеток, отмечается снижение коэффициента стимуляции $CD3^+/IL4^+$ -, $CD3^+/IL2^+$ -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ - лимфоцитов ($p<0,05$).

При сравнении показателей иммунограммы у подростков в зависимости от гендерных различий (рис.44), не выявлено статистической разницы между уровнем показателей у юношей и девушек ($p>0,05$).

При энтеровирусном менингите у детей, в отличие от подростков, выявлено повышение числа моноцитов периферической крови в острый период ($p<0,00001$; $t=8,1$) и период ранней реконвалесценции ($p<0,0001$; $t=7,3$), участвующих в фагоцитозе ЦИК, повышение поглотительной активности моноцитов ($p<0,0001$; $t=9,5$).

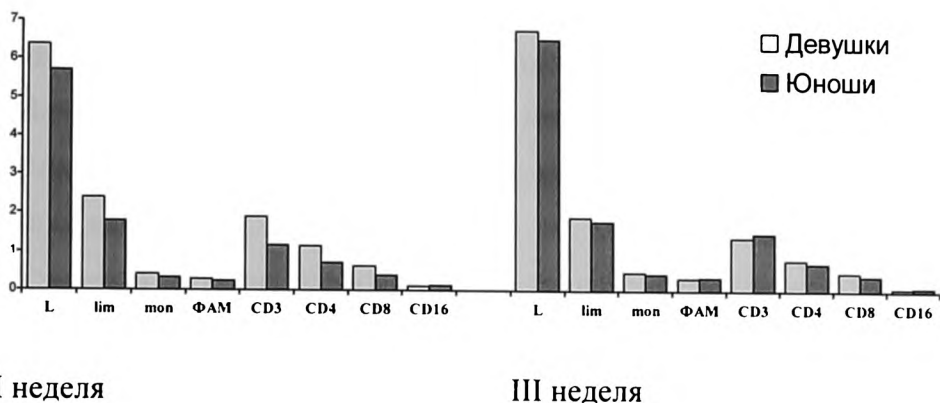


Рисунок 44. Уровень показателей неспецифического и клеточного звена иммунитета у подростков энтеровирусным менингитом на I, III неделе заболевания в зависимости от пола (10⁹/л)

Снижения лимфоцитов периферической крови, в том числе CD3-, CD8-, CD16-лимфоцитов в детской группе не наблюдалось. Возможно, это связано с высоким потенциалом клеточного звена иммунитета у детей.

В детской группе уровень CD3-клеток, содержащих в цитоплазме провоспалительные цитокины при спонтанном синтезе, соответствует нормативным значениям, отмечается снижение их резервной возможности и функциональной активности (по данным коэффициента стимуляции).

У пациентов старшей возрастной группы наблюдается сочетание моноцитоза, как у детей, и лимфопении, как у подростков. Снижение уровня лимфоцитов в острый период регистрировалось преимущественно за счет CD3-, CD8-, и CD16-лимфоцитов.

В острый период энтеровирусной инфекции у взрослых пациентов не отмечается изменения числа CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , IL2 при спонтанном синтезе, выявлено снижение CD3⁺/TNF α ⁺ - клеток ($p < 0,05$; $t = 2,7$) и увеличение CD3⁺/IL4⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$; $t = 2,4$).

Индукцированный синтез $CD3^+/IL2^+$ ($p < 0,001$; $t=6,4$) -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ ($p < 0,0001$; $t=7,7$) - и $CD3^+/IL4^+$ ($p < 0,05$; $t=3,1$) - клеток регистрировался ниже нормативных значений на протяжении всего периода наблюдения.

По данным ИП преимущественная направленность иммунного ответа у взрослых больных соответствовала Th1-типу в острый период и период реконвалесценции.

Оценка влияния показателей иммунного статуса на время санации ликвора проводилось с использованием метода расчета χ^2 по Пирсону.

У подростков при снижении стартового уровня лимфоцитов периферической крови ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ не наблюдалось санации ликвора на третьей неделе заболевания в 64% случаев; $\chi^2=4,7$; $p < 0,05$ (рис.45).

При условии одновременного снижения стартового уровня НК и цитотоксических лимфоцитов у пациентов подросткового возраста с энтеровирусным менингитом в сроки 18-20 день болезни не наблюдалось санации ликвора (цитоз > 20 клеток) с достоверностью 82%; $\chi^2=12,69$; $p=0,0004$; $t=2,2$, цитоз ликвора составил $M=42,8$; $\sigma=17,2$; $m=6,0 \times 10^6/\text{л}$.

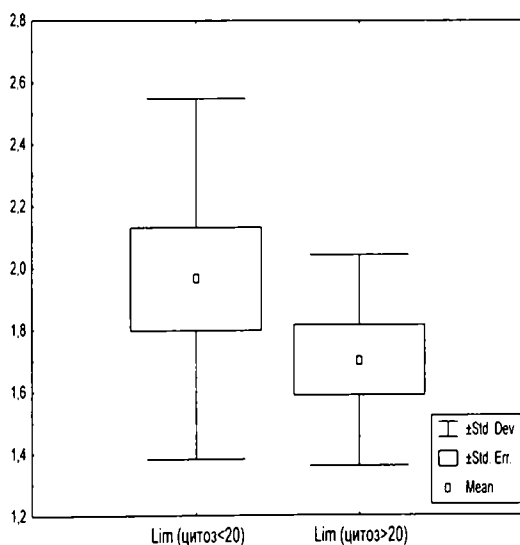


Рис. 45. Уровень лимфоцитов крови при цитозе ликвора $<$ или $> 20 \times 10^6/\text{л}$

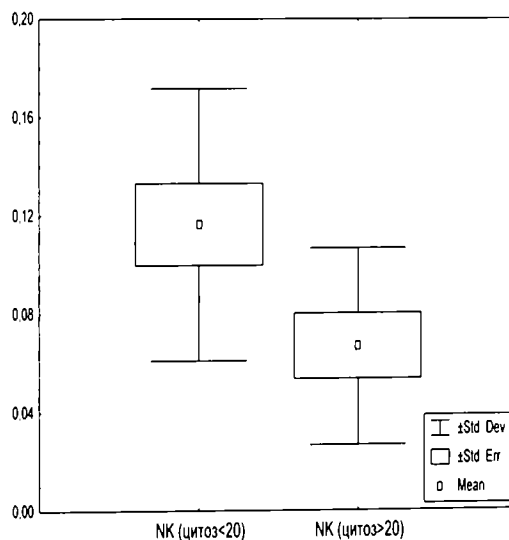


Рис.46. Уровень НК-клеток при цитозе ликвора $<$ или $> 20 \times 10^6/\text{л}$

При сохранении уровня стартовых показателей цитотоксических и натуральных киллеров 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: $M 11,0$; $\sigma - 4,1$; $m - 1,4 \times 10^6/\text{л}$.

Поздняя санация ликвора у подростков наблюдалась при стартовом показателе CD8-лимфоцитов $\leq M-0,41$; $\sigma-0,18$; $m-0,28 \times 10^9/\text{л}$ и стартовом показателе NK-клеток $\leq M-0,07$; $\sigma-0,027$; $0,008 \times 10^9/\text{л}$.

При показателе NK ниже $0,097 \times 10^9/\text{л}$ во всех случаях не отмечено санации ликвора на 18-20 день болезни (рис.46).

Исходя из данных исследования, можно предположить, что у подростков имеет место супрессия клеточно-опосредованных механизмов иммунитета, которое может быть обусловлено не только действием вируса на иммунокомпетентные клетки, но и особенностями нейрогормональной регуляции, свойственной этому возрасту.

У пациентов групп 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 $p < 0,05$, $t=3,3$.

2) при условии одновременного снижения стартового уровня NK 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.

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 клеток-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, нарушению гематоэнцефалитического барьера и может приводить к развитию менингита, но отнюдь не означает, что развитие болезни принимает неблагоприятное

течение. Дальнейшее формирование гуморального и клеточного специфического иммунитета приводит, как правило, к выздоровлению.

ВЫВОДЫ

1. У больных энтеровирусным менингитом подросткового возраста 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 эндоплазматические 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 НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов люмбальная пункция может быть проведена в стандартные сроки (18-20 день заболевания).

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Амбросьева Т.В., Поклонская Н.В., Безручко А.А. Молекулярная характеристика и филогенетический анализ энтеровирусов, вызвавших вспышки и сезонные подъемы заболеваемости в разных регионах республики Беларусь // Журнал микробиол. – 2006. - №3. – С. 17-21.
2. Ананенко А.А. Биохимические механизмы реакции фагоцитоза в норме и при патологии у детей // Вопр. охр. материнства и детства. – 1983. - №8. – С. 37-39.
3. Ашмарин И.П. Об эффективности ультрамалых доз и концентраций биологически активных соединений / И.П. Ашмарин, Т.В. Лелекова, Л.Ц. Санжиева // Изв. РАН. - 1992. - №4. - С. 531-536.
4. Белозеров Е.С. Клиническая иммунология и аллергология / Е.С. Белозеров, В.С. Машкевич, А.А. Шортанбаев. – Алматы: Издательство «Кайнар», 1992. - 406 с.
5. Беляков В.Д. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / В.Д. Беляков, Г.А. Семенов, М.К. Шрага. - М.: Медицина, 2001. – 262 с.
6. Блюмкин В.Н. Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток / В.Н. Блюмкин, В.М. Жданов - М.: Медицина, 1973. – 128 с.
7. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М.: Медицина, 1991 – 160 с.
8. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Цитокины и воспаление. – 2007. - №2. – С. 26-34.
9. Ветрилэ С.Т., Колесов С.В., Морозов А.К., Банатов В.В. О патогенезе повышения внутричерепного давления у детей и подростков при краниовертебральной патологии // Вопросы нейрохирургии. – 2000. - №1.

– С. 16-19.

10. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека / – М.: «Медицина». – 1979. – 358 с.
11. Вторичные иммунодефицитные состояния / Под ред. В.В.Фомина, Э.А. Кашубы, Я.Б. Бейкина, А.У. Сабитова. – Екатеринбург, - 1997. – С. 115-128.
12. Галактионов В.Г. Иммунология / М.: «МГУ». – 1998. – 480 с.
13. Гемограмма и иммунологические показатели у здоровых и больных детей: учебное пособие / В.В. Фомин, Я.Б. Бейкин, Г.И. Колпащикова, Т.Л. Савинова. – Екатеринбург, 1996. - 44 с.
14. Готовцева Е.П. Интерфероновый статус как объективный показатель роли системы интерферона в норме и патологии / Е.П. Готовцева, Ф.И. Ершов. - М., 1989. – 128 с.
15. Грачева Н.М. Клиническая химиотерапия инфекционных болезней / Н.М. Грачева, И.Н. Щеткина. – Л.: Медицина, 1991. – 152 с.
16. Громыхина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. Роль макрофагов в процессе формирования регуляторных связей между иммунной, нервной и эндокринной системами в ходе иммунного ответа // Институт клинической иммунологии СОПА МН. – 1993. – С. 76.
17. Гуркин Ю.А. Гинекология подростка / – СПб. – 1998. – 552 с.
18. Гуркин Ю.А. Основы ювенильного акушерства / – СПб. – 2001. – С. 9-31.
19. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины. – 2003. – Т.2. - №3. – С. 20-34.
20. Демина А.В., Маркович Н.А., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 1: история открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология // Бюллетень СО РАМН. – 2008. - №1. – С. 92-100.
21. Детские инфекционные болезни: руководство ч.1. / Под ред. В.В. Фомина, Э.А. Кашубы, М.О. Гаспарян, С.Н. Козловой, О.П. Ковтун, А.У.

Сабитова. – Екатеринбург, 2000. – 704 с.

22. Детские инфекционные болезни у подростков: учебно-методическое пособие для врачей / Под ред. В.В.Фомина, А.И. Ольховикова, С.А. Царьковой, Э.А. Кашубы. – Екатеринбург: ООО «ИРА УТК». – 2005. – 142 с.
23. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. – 240 с.
24. Железникова Г.Ф. Типы иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях / Г.Ф. Железникова // Микробиология. – 2003. - №5. – С. 117-120.
25. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6. - №3. – С. 70-76.
26. Жемакина К.М. Гинекологическая эндокринология // - М.: «Медицина». – 1986. – 445 с.
27. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., с соавт. Изменение реакции лимфоцитов крови на апоптозомодулирующие факторы при вирусной инфекции [Текст] // Бюллетень СО РАМН. – 2007. - №6. – С.44-48.
28. Жуковский Н.А. Пока организм формируется / – М.: Медицина. – 1985. – 93 с.
29. Змушко Е.В. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е.В. Змушко, Е.С. Белозёров, Ю.А. Митин. – СПб: Питер, 2001. – 576 с.
30. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция / – М.: «Время». – 2002. – 352 с.
31. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова. И.В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. - №1. – С. 6-11.
32. Иммунологические и гематологические показатели периферической крови у здоровых детей / В.В. Фомин, Я.Б. Бейкин, Л.В. Богданова, С.Н. Зыкова, Т.В. Калугина, Е.И. Краснова, Ю.Г. Лагерева, А.Г. Дружинина,

- Т.Л. Савинова и др. // Актуальные проблемы детских инфекционных болезней: сб. науч. ст. / Под ред. В.В. Фомина, С.А. Царьковой, В.А. Богданова. – Екатеринбург, 2001. – С. 140-145.
33. Иммунология инфекционного процесса: руководство для врачей / Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. – М., 1994. – 304 с.
34. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека / Е.Ю. Шерстобоев, Н.В. Масная, А.А. Чурин, О.С. Борсук, А.В. Мартюшев, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Бюлл. экспер. биол. - 2002. - Приложение 4. - С. 79-82.
35. Казакова Л.М. Дефицит железа с состоянием защитных сил организма // Педиатрия. – 1984. - №1. – С. 50-53.
36. Каюшева И.В. Нейроэндокринные особенности пубертатного периода // Педиатрия. – 1980. - №2. – С. 74-77.
37. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины / - СПб.: «Фолиант». – 2008. – 549 с.
38. Кетлинский С.А. Иммунология для врача [Текст] / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. - СПб, 1998.- 156 с.
39. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакций воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунол. – 1995. - №3. – С. 30-44.
40. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. - СПб.: Гиппократ, 1992. – 94 с.
41. Клиника заболеваний, физиология и гигиена в подростковом возрасте // Под. ред. Сердюковской Г.Н., Антоновой Л.Т., Арнольди И.А. – Москва. – 1979. – С. 5-54.
42. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 604 с.
43. Клиническая иммунология / Под ред. Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. – 272 с.

44. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера. - М., 1990. - Т. 1. – 460 с.
45. Ковтун О.П. Клинико-реэнцефалографические критерии в оценке лечения и прогноза энтеровирусных менингитов у детей : Автореферат ... канд. мед. наук: / Ольга Петровна Ковтун. – Свердловск. – 1984. – 26 с.
46. Кожарская Г.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и лечения Коксаки В и ЕСНО-вирусных менингитов у детей: дис. ... кан.мед.наук: 14.00.09/ Галина Валентиновна Кожарская. – Екатеринбург. – 1998. – 130 с.
47. Козловский В.Н., Королев Г.Г. Анатомо-физиологические особенности в подростковом возрасте / – М.: Медицина. – 1989. – 21 с.
48. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / – М.: медицинское информационное агентство. – 1998. – 287 с.
49. Лагерева Ю.Г., Беседина Л.Г., Дружинина А.Ю., Бейкин Я.Б. Иммунология безрителиозной формы Лайм-боррелиоза на Среднем Урале / - 2005. - УРМЖ. - №6. – С. 30-37.
50. Лашкевич В.А., Дроздов С.Г., Грачев В.П., с соавт. Неполиомиелитные энтеровирусные инфекции: эпидемиология, характеристика энтеровирусов, клиника, диагностика, профилактика: Методическое пособие / Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ. – М., 2004.
51. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты / – СПб. – 2001. – С. 55-110.
52. Михайлов Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: современные подходы к диагностике и особенности клинического течения // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6., - №1. – С. 31-34.
53. Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами // Детские инфекции. – 2007. - №2. – С. 2-10.

54. Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей / Н.И. Нисевич, В.Ф. Учайкин. – М., 1985. - 208 с.
55. Новиков Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. - Минск-Витебск, 1999. - 175 с.
56. Основы инфекционной иммунологии / В.В. Макаров, А.А. Гусев, Е.В. Гусева, О.Н. Сухарев. – Владимир – Москва: Фолиант, 2000. – 176 с.
57. Оценка интерферонового статуса людей по проблемам цельной крови / С.С. Григорян, И.А. Майоров, А.М. Иванова, Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. - 1988. - №4. - С. 433-436.
58. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
59. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. - М.: Медицина, 1987. – 415 с.
60. Пирогова Н.П., Михайлова О.В., Карпова М.Р. Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови у больных клещевым энцефалитом // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2002. - №1. – С. 82-85.
61. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфэр. – М.: Медицина, 1998. - 132 с.
62. Плехова Н.Г. Значение клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе флавивирусных инфекций // Бюллетень СО РАМН – 2007. - №4. – С. 71-77.
63. Подростковая медицина / Руководство для врачей // Под ред. Чередниченко А.М., Ястребова А.П. – Екатеринбург. – 2006. – С.134-137, С. 500-509.
64. Подростковая медицина / Руководство для врачей // Под ред. Левиной Л.И. – Санкт-Петербург. – 2008. – С. 5-27.
65. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса / В.И. Покровский, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. – М.: Медицина, 1993. – 306 с.

66. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология – 2002. - №4. – С. 237-243.
67. 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, С.В. Климова, Д.В. Мазуров, С.В. Дамбаева, Г.О. Бохус. – М., 2001. – 53 с.
68. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. Л.А. Певницкого – М.: «Медицина». – 2006. – 315 с.
69. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
70. Ройт А. Иммунология /А.Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл; Пер с англ. В.И. Кандрора, А.Н. Маца, Л.А. Певницкого, М.А. Серовой – М.: Мир, 2000. – 592 с.
71. Рудаков Н.В. Краткий курс по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / - 2002. – Омск. – 101 с.
72. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб., 2000. – 936 с.
73. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. В.Ф. Учайкина. – М., 1999. – 786 с.
74. Самуилов В.И., Алексин А.В., Лагунова Е.П. Программированная клеточная гибель // Биохимия. – 2000. – Т.65, №8. – С. 1032-1041.
75. Семенов Б.Ф. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации / Б.Ф. Семенов, В.В. Варгин // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Вирусология. - 1989. - Т. 17., №3. - С. 183.
76. Сорокин О.В. Нелинейный характер взаимоотношений между активностью отделов вегетативной нервной системы и параметрами, характеризующими состояние иммунной системы у здоровых детей

- младшего подросткового возраста // Бюллетень СО РАМН. – 2007. - №6. – С. 49-54.
77. Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
78. Терещенко Е.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде // - М.: «Медицина». – 1991. – 66 с.
79. Тимченко В.Н. Новый иммунокорректор - циклоферон для педиатрической практики / В.Н. Тимченко, Л.Г. Горячева, М.Г. Романцов. - СПб., 2000. - 64 с.
80. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин. - М.: Гэотар-Мед., 2002. – 824 с.
81. Фарбер Д.А., Семенова П.К. Физиология подростка // - М.: «Медицина». – 1988. – 203 с.
82. Филиппов О.С., Глебова Г.К., Шаиранова Э.Д. Клинико-эпидемиологические аспекты репродуктивного здоровья девочек-подростков и девушек // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5. - №4. – С. 46-48.
83. Фокс А. Иммунитет на всю жизнь / - М.: «Бином». – 1996. – 285 с.
84. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Ерман Б.А., Бейкин Я.Б. Энтеровирусные инфекции у детей. – Екатеринбург. – 1991. – С. 38-98.
85. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. – СПб., 1998. - 113 с.
86. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - №1.-С. 62-64.
87. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология / - М.: «Медицина». – 2000. – 420 с.
88. Хаманова Ю.Б. Клиника, лечение и функциональное состояние Т-

клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при менингококковой инфекции у детей: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Юлия Борисовна Хаманова. – Екатеринбург. – 2006. – 150 с.

89. Характеристика иммунного статуса здоровых детей дошкольного возраста / Я.Б. Бейкин, Ю.Г. Лагерева, Л.В. Богданова, Н.В. Ищенко // Адаптационно – компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: Сб. науч. статей / под ред. В.В. Фомина, А.И. Ольховикова, С.А. Царьковой, О.А. Чеснаковой. – Екатеринбург, изд-во УГМА. – 2003. – С. 25-31.
90. Хью Р., Барбер К. Иммунология для практических врачей: Пер. с англ. – М: Медицина. – 1980. – 351 с.
91. Цукер М.Б. Менингиты и энцефалиты у детей. – М «Медицина». – 1975. – 335 с.
92. Энтеновирусная инфекция: Новые аспекты / Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В., соавт. - Новосибирск: Наука. Сиб. отделение. – 1990. – 224 с.
93. Энтеновирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания (МУ 3.1.1.2130-06). – М., - 2006.
94. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. / Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – С.Пб.: «ВМА». – 2002. – 262 с.
95. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1999. - N 1. - С. 17-24.
96. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2. - №1. – С. 3-13.
97. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2. - №2. – С. 3-11.
98. Aboad F.X., Pinto R.M., Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites // Appl. Environ. Microbiol. – 1994. – Vol.60, №10. –

P. 3704-3710.

99. Aderem A., Underhill D.M., Mechanisms of phagocytosis in macrophages // *Annu Rev Immunol.* – 1999. – Vol.17. – P. 593-623.
100. Aggarwal B. Cytokines: from clone to clinic / B. Aggarwal, E. Pocsik // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1992. - Vol. 292. - P. 335-345.
101. Alcami A., Koszinowski U.H., Viral mechanisms of immune evasion // *Immunol. Today* – 2000. – Vol.21. – P. 36-50.
102. Almeida A., Legrand N., Papernik M., et al. Homeostasis of peripheral CD4⁺ T-cells; IL-2R alpha and IL-2 shape a population of regulatory cells that controls CD4⁺ T-cell numbers // *J. Immunol.* – 2002. – Vol.169. – P. 4850-4860.
103. Alms W., Atamas S., Yrovsky V., White B. generation of a variant of human interleukin-4 by alternative splicing // *Mol. Immunol.* – 1996. – Vol. 33. – P. 159-370.
104. Anaya J., Sias J. The use of interleukin-2 in ivvunodeficiency virus infection // *Pharmacjtherapy.* – 2005. – Vol. 25. – P. 86-95.
105. Andre P.M. Systeme immunitaire secretoire // *Med. et malad. Infec.* 1985. Vol.15., №5. P. 200-225.
106. Annunziato F., Galli G., Cosmi L. Molecules associated with human Th1 or Th2 cells // *Eur. Cytokine Netw.* – 1998. – Vol.9. – P. 12-16.
107. Al-tered interleukin-12 responsiveness in Th1 and Th2 cells is associated with the differential activation of STAT5 and STAT1 / J.A. Gollob, E.A. Murphy, S. Mahajan, C.P. Schnipper, J. Ritz, D.A. Frank // *Blood.* - 1998. - Vol.91, №4. - P. 1341-1354.
108. Anti-cytokine antibodies in ultralow doses (ULD) regulate cytokine expres-sion: experemental and clinical aspects / A.V. Marteushev, E. Yu. Sherstoboev, V.G. Pashinskiy, S.A. Sergeeva, O.I. Epstein // *Journal of Interferon and Cytokine Re-search.* – 2002. - Vol.22. - P. 122.
109. Bancroft G. J. The role of natural killer cells in innate resistance to

- infection / G. J. Bancroft // *Current Opinion in Immunology*. – 1993. - Vol. 5. - P. 503-510.
110. Bellmunt A., May G., Zell R., et al. Evolution of poliovirus type I during 5.5 years of prolonged enteral replication in an immunodeficient patient // *Virology*. – 1999. - Vol.265, №2. – P. 178-184.
111. Bennett B., Garofalo R., Cron S., et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial, virus bronchiolitis // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol.195, №10. – P. 1532-1540.
112. Bermejo-Martin J., Garcia-Arevalo M., De Leiarazu R., et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children // *Eur Cytokine Netw.* – 2007. – 18(3)/ - P. 1162 -1167
113. Benjamini E. *Immunology, a short course* / E. Benjamini, G. Sunshine, S. Leskowitz. - New York, 1996. – 451 p.
114. Benkerron M. B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: Prognostic factors and long-term outcome / M. Benkerron, JP. Jais, V. Leblond // *Blood*. – 1998. - Vol. 92, №9. - P. 3137 – 3147.
115. Bevinck J.N.B. Relation between skin cancer humoral responses to human papillomaviruses and HLA class II molecules in renal transplant recipients / J.N.B. Bevinck, L. Gissmann, F.H. J. Claas // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151, N3. – P. 1579-1586.
116. Billiau A. Interferon- γ in autoimmunity / A. Billiau // *Cytokine & Growth Factor*. – 1996. - Vol. 7. - P. 25- 34.
117. Biron C. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome / C. Biron, R. Gazzinelly // *Current Opinion in Immunology*. – 1995. - Vol.7. - P. 485-496.
118. Biron C. A., Nguyen K.B., Pien G.C. Natural killer cells in antiviral defence: function and regulation by innate cytokines // *Annu Rev Immunol.* –

1999. – Vol.17. – P. 189-220.

119. Bodmer J.I., Schneider P., Tshopp J. The molecule architecture of the TNF superfamily // Trends Biochem. – 2002. – Vol.27. – P. 19-26.
120. Borger P., Kauffman H., Postma D., Vellenga E. IL-7 differentially modulates the expression of IFN-gamma and IL-4 in activated human T-lymphocytes by transcriptional and posttranscriptional mechanisms // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 1333-1339.
121. Bona C. Textbook of immunology / C. Bona, F. Bonilla; Harwood Acad. Publ. - Amsterdam, 1996. - 406 p.
122. Brown B., Oberste M.S., Maher K., et al. Complete genotypic sequencing shows that polioviruses and members of human enterovirus species C are closely related in the noncapsid coding region // J. Virol. – 2003. – 77. – 13. – P. 8973-8984.
123. Brown M., Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression // Crit. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 17. – P. 1-32.
124. Carson W., Lindemann M. et al. IL-15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 180. – P. 1395-1403.
125. Caspar D.L., Klug A. Physical principles in the construction of regular viruses // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. – 1962. - 27. – P. 1-22.
126. Chen Y.C. Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by Dengue virus: productive infection of innate cytokines and chemokines and the synergistic effect of lipopolysaccharide // J. Virol. – 2002. – Vol.76. – P. 9877-9887.
127. Dbaibo G. Molecule of the month. Cytokine response modifier A: a strategically deployed viral weapon / G. Dbaibo, J. Hannun // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1998. - Vol. 86, № 2. - P. 134-140.
128. DeCastro C., Denning S., Langdon S., et al. The c-kit protooncogene receptor is expressed on a subset of human CD3⁻ CD4⁻ CD8⁻ (triple negative)

- thymocytes // *Exp. Hematol.* – 1994. – Vol. 22. – P. 1025-1033.
129. Dendritic cells: from ontogenetic orphans to myelomonocytic descendants / J. H. Peters, R. Gieseler, B. Thiele, F. Steinbach // *Immunology today.* – 1996. - Vol. 17. - P. 273-278.
130. Diefenbach A., Schindler H., Donhauser N. et al. Type 1 interferon (IFN α/β) and type 2 nitric oxide synthase regulate the innate immune response to a protozoan parasite // *Immunity/* - 1998. – Vol.8. – P. 77-87.
131. Dinarello C. The role of interleukin-1 in disease / C. Dinarello, S. Wolff // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 106-115.
132. Effects of radiation on the production of innunoglobulins in children subsequent to the Chernobyl disaster / L.P. Titov, G.D. Kharitonic, I.E. Gourmanchuk, S.I. Ignatenko // *Allergy Proc.* - 1995. - Vol. 16, № 4. - P. 185-193.
133. Ferber I., Lee H., Zonin F. et al. GATA-3 significantly downregulates IFN-gamma production from developing Th1 cells in addition to inducing IL-4 and IL-5 levels // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol.91. – P. 134-144.
134. Furtado G., Curotto de Lafaille M., Kutchukhidze N. et al. Interleukin-2 signaling is required for CD4(+) regulatory T-cell function // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 851-857.
135. Gearing A. Circulating adhesion molecules in disease / A. Gearing, W. Newman // *Immunology Today.* – 1993. - Vol. 14. - P. 506-511.
136. Gibbs B. Human basophils as effectors and immunomodulators of allergic inflammation and innate immunity // *Clin. Exp. Med.* – 2005. – Vol.5. – P. 43-49.
137. Gordon S. Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 23-35.
138. Ho M., Chen E.R., Hsu K.H., et al. An epidemic enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 341. – P. 929-935.

139. Hogg N. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking / N. Hogg, C. Berlin // *Immunology Today*. – 1996. - Vol. 16. - P. 327-330.
140. Honda K. Large deletion of the X-linked lymphoproliferative disease gene detected by fluorescence in situ hybridization / K. Honda, H. Kanegane, M. Eguchi // *Am J Hematol*. – 2000. – Vol. – 64. – P. 128–132.
141. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha / R.T. Gazzinelli, M. Wysocka, S. Hieny, T. Scharton-Kersten, A. Cheever, R. Kuhn, W. Muller, G. Trinchieri, T. Sher // *J Immunol*. - 1996. - Vol.157, №2. - P. 798-805.
142. Janeway Ch.A. Immunobiology / Ch.A. Janeway, P. Travers. - London.: Current Biology Ltd, 1994. – p. 296.
143. Lee S.H., Lee C., Lee K.W., et al. The simultaneous detections of both enteroviruses and adenoviruses in environmental water samples including tap water an integrated cell culture-multiplex-nested PCR procedure // *J. Appl. Microbiol*. – 2005. – Vol. 98, №5. – P. 1020-1029.
144. Johnson R. Meningitis, encephalitis, and poliomyelitis // *Viral Infections of the Central Nervous System*. – Philadelphia, - 1998. - P. 87-132.
145. Juiius M. Distinct roles for CD4 and CD8 as coreceptors in antigen receptor signaling / M. Juiius, C.Maroun, L. Haughn // *Immunology Today*. – 1993. - Vol. 14. - P. 177-182.
146. Kay R., Wu A., Kay R. Infections of the nervous system: an update on recent developments // *Hong Kong Med. J*. – 2001. – Vol.7, №1. - P. 67-72.
147. Kennedy M., Glaccum M., Brown S. et al. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T-cell lineages in interleukin-15 deficient mice // *J. Exp.Med*. – 2000. – Vol.191. – P. 771-780.
148. Khetsuriani N., lamonte-Fowlkes A., Oberst S., et al. Enterovirus

- surveillance United States, 1970-2005 / (Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Surveill. Summ. – 2006. – 55. – 8. – P. 1-20.
149. Lanier L.L. NK cell recognition // *Annu Rev Immunol.* – 2005. - Vol.23. – P. 225-274.
150. Lee Y.F., Nomoto A., Detjen Wimmer E. A protein covalently linked to poliovirus genome RNA // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, - 1977. – 1. – P. 59-63.
151. Lighvani A., Frucht D., Jankovic D. et al. T-bet is rapidly induced by interferon-gamma in lymphoid and myeloid cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol.98. – P. 15137-15142.
152. Localization of the major NF-B-activating site and the sole TRAF3 binding site of LMP-1 defines two distinct signaling motifs / S.R. Brodeur, G. Cheng, D. Baltimore, D.A. Thorley-Lawson // *J Biol Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 19777–19784.
153. MacLennan C., Dunn G., Huissoon A.P., et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man // *Lancet.* – 2004. – Vol.363. – P. 1509-1513.
154. Mahon B.P., Katrak K., Mills K.H. Antigenic sequences of poliovirus recognized by T cells: Serotype-specific epitopes on VP1 and VP3 and cross-reactive epitopes on Vp4 defined by using CD4+ T-cekk clones // *J. Virol.* 1992. – Vol.66, №12. – P. 7012-7020.
155. Mapping EBNA-1 domains involved in binding to metaphase chromosomes / V. Marechal, A. Dehee, R. Chikhi-Brachet, T. Piolot // *J Virol* 1999. – Vol. 73. – P. 4385–4392.
156. Mosmann T. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more / T. Mosmann, S. Sad // *Immunol. Today.* -1996. - Vol. 17, №3. - P. 138-146.
157. Mowen K., Glimcher L. Signaling pathways in Th2 development // *immunol. Reviews.* – 2004. – Vol. 202. – P. 203-239.

158. Nishikomori R., Ehrhardt R., Strober W. T-helper type 2 cell differentiation occurs in the presence of interleukin-12 receptor beta 2 chain expression and signaling // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 191. – P. 847-858.
159. Nissen E., Konig P., Feinstone S.M., Pauli G. Inactivation of hepatitis A and other enteroviruses during heat treatment (pasteurization) // *Biologicals.* – 1996. – Vol.24, №4. – P. 339-341.
160. Oberste M.S., Nix W.A., Maher K., Pallansch M.A. Improved molecular identification of enteroviruses by RT-PCR and amplicon sequencing // *J. Clin.Virol.* – 2003. – Vol. 26, №3. – P. 375-377.
161. Pallansch M.A., Roos R.P., Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // *Fields' Virology* (Ed. Knipe D.N. and Howley P.V.) 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1(24)/ - P. 723-775.
162. Randolph G.J., Dendritic cell migration to lymph nodes: cytokines, chemokines and lipid mediators // *Semin. Immunol.* – 2001. – Vol.13. – P. 267-274.
163. Reche P., Soumelis V., Gorman D. et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 336-343.
164. Rickinson A.B. Eds *Fields virology* / A.B. Rickinson, E. Kieff. - New York. - 1996. – 446 p.
165. Sakaguchi S. Naturally arising CD4 regulatory T-cells for immunological self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol.22. – P. 531-562.
166. Sieg S. Viral regulation of CD95 expression and apoptosis in T lymphocytes / S. Sieg, Y. Huang, D. Kaplan // *J.Immunol.* - 1997. - Vol. 159, № 3. - P. 1192-1199.
167. Simmonds P., Welch J. Frequency and dynamics of recombination within different species of human enteroviruses // *J. Virol.* – 2006. – Vol.1, №80. - P.

483-493.

168. Shiomi H., Urasawa T., Urasawa S., et al. Isolation and characterization of poliovirus mutants resistant to heating at 50 degrees Celsius for 30 min // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol.74, №3. – P. 484-491.
169. Szabo S., Sullivan B., Peng S., Glimcher L. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol.21. – P. 713-758.
170. The interferons mechanisms of action and clinical applications / S. Baron, S.K. Tying, W.R. Jr. Fleischmann, D.H. Coppenhaver, D.W. Niesel, G.R. Klimpel, G.J. Stanton, T.K. Hughes // *JAMA.* - 1991. - Vol. 266, №10. - P. 1375-1383.
171. Tirado S.M.C., Yoon K.J. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease // *Virol Immunol.* – 2003. – Vol.16. – P. 69-86.
172. Tomasi T. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system / T. Tomasi // *Immunology Today* – 1992. - Vol. 13. - P. 416 – 421.
173. Ultralow doses of antibodies to interferon gamma (ULD anti-IFN γ) as a novel immunomodulator / A.V. Marteushev, E.Yu. Sherstoboyev, S.A. Sergeeva, Yu.P. Belskiy, A.M. Dygai, E.D. Goldberg, O.I. Epstein // *Pharmacologist.* - 2002. - Vol.44, №2. - P. 240.
174. Wildt L., Marshall G., Knobel E. Experimental induction of puberty in the infantile female Rhesus monkey // *Science.* – 1980. – Vol. 207. – P. 1373-1375.
175. Williams N., Klem J., Puzanov I. et al. Differentiation of NK1.1⁺, Ly49⁺ NK-cells from fit3⁺ multipotent marrow progenitor cells // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.163. – P. 2648-2656.
176. Wood K., Sawitzki B. Interferon-gamma: a crucial role in the function of induced regulatory T-cells in vivo // *trends Immunol.* – 2006. – Vol.27. – P. 183-187.
177. Zhang X. Unequal death in T helper cell Th1 and Th2 effectors: Th1, but

not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL - mediated apoptosis / X. Zhang, T. Brunner, L. Carter // *J. Exp. Med.* - 1997. - Vol. 185. - P. 1837-1843.

178. Zurawski G. Interleukin-13, an interleukin-4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells / G. Zurawski, J. de Vries // *Immunology Today.* – 1994. – Vol. 15. - P. 19-24.