

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

БУХАЛКО
МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D
И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЕГО РЕЦЕПТОРА ПРИ ЭНЦЕФАЛИТАХ У
ДЕТЕЙ

14.01.09 - инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Скрипченко Елена Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты энцефалитов у детей	13
1.2 Современные представления о роли витамина D, полиморфизме гена его рецептора в развитии воспалительных заболеваний человека.....	17
1.3 Диагностическое значение нейроспецифических белков при воспалительных заболеваниях человека.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика больных с энцефалитами	36
2.2 Методы исследования	38
2.2.1 Клинико-неврологический мониторинг больных.....	38
2.2.2 Лабораторные методы исследования	39
2.2.3 Методы нейровизуализационной диагностики	42
2.2.4 Математико-статистические методы обработки данных	42
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЭНЦЕФАЛИТАМИ.....	44
3.1 Клиническая характеристика детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.....	44
3.2 Лабораторная характеристика у детей с энцефалитами	55
3.2.1 Клиническое и биохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости при энцефалитах у детей в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.....	55
3.2.2 Характеристика уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания	60

ГЛАВА 4. Характеристика обеспеченности витамином D и VsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.....	66
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей обусловлена их распространенностью, тяжестью и непредсказуемостью течения, высокой летальностью (11–23 %) [29; 30; 40; 46]. Энцефалиты (ЭФ) у детей являются наиболее распространенными заболеваниями ЦНС и отличаются тяжелыми инвалидизирующими последствиями, связанными со структурными и функциональными изменениями в нервной системе [45; 55]. Тропизм возбудителей к различным компонентам нервной ткани, их способность к персистенции в клетках мозга на фоне дисбаланса иммунной системы приводят к хронизации патологического процесса, сопровождающегося апоптозом и медленной атрофией мозговой ткани, нарушением продукции миелина и демиелинизацией [15; 18; 189].

В последние годы огромное значение в потенцировании различных заболеваний придается дефициту и недостаточности витамина D. Известно, что метаболиты витамина D (25(OH)D, 1,25(OH)D) участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток всех органов и тканей, в том числе иммунокомпетентных, регулируя врожденный и приобретенный иммунитет [11; 17; 33; 113]. Обнаружение рецепторов витамина D и собственной альфа-1-гидроксилазы, преобразующей метаболит витамина D 25(OH)D в его биологически активную форму 1,25(OH)D, у большинства клеток организма, включая нейроны и активированную микроглию, подтверждает многогранность функций данного витамина и его значимую роль в развитии и функционировании нервной системы [34; 113; 114; 148]. Благодаря фундаментальным исследованиям последних лет подтверждены нейропротекторные, нейротрофические, антигипертензивные, антиатеросклеротические свойства витамина D [22; 102; 122; 141]. Активно изучается роль витамина D в регуляции синтеза компонентов миелина [83; 146].

В то же время, работы по изучению обеспеченности витамином D в крови и цереброспинальной жидкости у детей с ЭФ отсутствуют.

Известно, что биологическое действие метаболитов витамина D реализуется путем связывания со специфическими рецепторами (VDR), кодируемыми одноименным геном, имеющим более 245 генетических полиморфизма. Имеются данные, свидетельствующие о возможной связи таких воспалительных заболеваний человека как ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма и рассеянный склероз с носительством полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (D'Inca R., 2008; Костик М.М., 2017; Xia S., 2015; Bermúdez-Morales V.H., 2017; Despotovic M., 2017). Однако, при ЭФ у детей подобные исследования отсутствуют. Помимо этого, в последние годы приоритетное значение имеют исследования нейроспецифических белков, таких как основной белок миелина (ОБМ), белок S100, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и нейрон-специфическая енолаза (NSE), изменение уровня которых наблюдается при различных патологических состояниях (травмах, инсультах, гипоксии, нейродегенеративных и соматических заболеваниях, включая сепсис, нейроэндокринных опухолях, менингитах) (Карякина Г.М., 2007; Галиева Г.Ю., 2010; Краснов А.В.; 2012; Скоромец А.А., 2012; Алексеева Л.А., 2017). Известно, что степень повышения уровня данных белков в сыворотке крови и ЦСЖ коррелирует с тяжестью повреждения тканей нервной системы и может служить прогностическим фактором в отношении исходов при таких заболеваниях, как инсульты, черепно-мозговая травма, ишемическом повреждении мозга в перинатальный период (Гришанова Т.Г., 2011; Блинов Д.В., 2014; Hjalmarsson C., 2014). Однако, сведения о прогностическом значении нейроспецифических белков и об их взаимосвязи с содержанием метаболита витамина D 25(OH)D при ЭФ у детей отсутствуют. Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

К настоящему времени изучены особенности клинических проявлений ЭФ у детей и разработаны критерии их диагностики [21; 30; 45; 55; 47; 107]. Уточнены некоторые этиопатогенетические механизмы и предложена терапевтическая тактика [19; 14; 40; 45; 48]. Однако, не изучено значение витамина D и полиморфизма гена его рецептора в формировании степени тяжести и характера течения ЭФ у детей. Не определены патогенетические и прогностические аспекты витамина D и нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ при ЭФ у детей, что, возможно, предопределяет его течение и исходы.

Цель исследования

Уточнить роль витамина D, полиморфизма гена его рецептора и нейроспецифических белков в патогенезе энцефалитов у детей для совершенствования прогноза характера течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Уточнить особенности клинических проявлений энцефалитов у детей в зависимости от возраста, этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.
2. Изучить уровень метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.
3. Определить уровень нейрон-специфической енолазы, белка S100, глиального фибриллярного кислого белка, основного белка миелина в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.

4. Охарактеризовать BsmI полиморфизм гена рецептора витамина D у детей с энцефалитами в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания.
5. Усовершенствовать прогнозирование характера течения энцефалитов у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о течении ЭФ у детей. Доказано негативное влияние дефицита витамина D на степень тяжести и характер течения ЭФ. Доказано, что высокие уровни таких нейроспецифических белков как GFAP и белок S100, а также высокий уровень 25(OH)D в ЦСЖ определяют формирование неблагоприятного течения заболевания и снижение качества жизни детей в катамнезе. Разработаны прогностические критерии неблагоприятного течения ЭФ у детей на ранних сроках заболевания, что имеет значение для усовершенствования тактики ведения и профилактики развития тяжелых резидуальных последствий.

Новизна исследования:

Представлена характеристика особенностей клинических проявлений ЭФ у детей в зависимости от возраста, этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания. Установлено, что в 47 % случаев ЭФ развиваются у детей 3–6 лет, при этом в 21 % случаев имеет место крайне тяжелое течение заболевания, с сохранением в 33 % случаев грубого и умеренного неврологического дефицита в исходе заболевания. Выявлено, что в 93 % случаев возбудителями ЭФ являлись вирусы, из них 46,3 % составили герпесвирусы, 44,4 % — энтеровирусы, 7,4 % — вирус клещевого энцефалита, 1,9 % — парвовирус B19. В 5 % случаев имела место сочетанная этиология заболевания, а в 2 % — бактериальная.

Впервые охарактеризован уровень метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания. Установлено, что дефицит и недостаточность витамина D, наблюдались у 100 % детей с ЭФ, при этом степень снижения уровня метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови коррелировала со степенью тяжести ветряночных ЭФ, тогда как при ЭФ другой этиологии данная связь значимой не была.

Впервые дана характеристика уровня метаболита витамина D 25(OH)D в ЦСЖ детей с ЭФ. Выявлено, что максимальное его повышение коррелирует с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ и развитием неблагоприятного течения.

Впервые проведено исследование уровня NSE, белка S100, GFAP, ОБМ в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с ЭФ в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания. В остром периоде ЭФ установлено достоверное увеличение уровня ОБМ в ЦСЖ. Доказано, что максимальное повышение уровня ОБМ и белка S100 в ЦСЖ коррелировало с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ, а неблагоприятное течение ЭФ ассоциировано с максимальным повышением уровня ОБМ, белка S100 и GFAP в ЦСЖ.

Впервые определена взаимосвязь между уровнями 25(OH)D и нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с ЭФ. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в ЦСЖ и уровнем NSE в сыворотке крови у детей с ЭФ.

Впервые представлена характеристика распространенности генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ЭФ. Установлено негативное влияние гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D на степень тяжести заболевания. Достоверно более высокая частота ЭФ крайне тяжелой степени тяжести имела место у детей с гомозиготным носительством аллеля G (GG).

Разработана математико-статистическая модель раннего прогнозирования характера течения ЭФ у детей, что позволяет на основании оценки таких

лабораторных показателей как GFAP, белок S100 и 25(OH)D в ЦСЖ, с вероятностью 75 % прогнозировать неблагоприятное течение заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. У всех детей с ЭФ различной этиологии в возрасте 3 – 17 лет имеет место недостаточность или дефицит витамина D по уровню 25(OH)D в сыворотке крови, причем дефицит определяется в 86% случаев и коррелирует с тяжестью заболевания.
2. Фактором риска развития ЭФ крайне тяжелой степени тяжести является гомозиготное носительство аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D.
3. Прогноз характера течения ЭФ у детей, основанный на определении уровня метаболита витамина D 25(OH)D, белка S100 и GFAP в цереброспинальной жидкости с последующим расчетом формулы линейной дискриминантной функции, позволяет с вероятностью 75% прогнозировать неблагоприятное течение заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным количеством обследованных пациентов, адекватными и точными методами исследования, а также использованием современных методов статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований и их адекватной статистической обработкой.

Основные результаты работы доложены и обсуждены

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: Всероссийском

ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2017 г; Научно-практической конференции «Актуальные вопросы острых вялых параличей - 2017», СПб, 2017 г.; Научно-практической конференции «Трудный клинический случай в практике психоневролога», СПб, 2017 г.; XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», СПб, 2017 г.; Российском форуме с международным участием «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии», СПб; 2017 г.; XVI Конгрессе детских инфекционистов России, Москва; 2017 г., 2018г.; Научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей», СПб, 2018, 2019 г.; Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2018г.; XI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», Москва, 2019г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в практику работы отделений нейроинфекций и органической патологии нервной системы и интенсивной терапии и реанимации Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», в ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница», г. Набережные Челны. Основные положения диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей и на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности инфекционные болезни. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2689797 (регистр. от 29.05.19г) «Способ прогнозирования характера течения воспалительных заболеваний нервной системы у детей в острый период». По результатам работы получены: диплом I степени за постерный доклад «Дефицит витамина D у детей с нейроинфекциями: взаимосвязь и тактика ведения» на конкурсе молодых ученых XVI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2017г.), диплом II степени за постерный доклад «Характеристика BsmI полиморфного варианта гена рецептора витамина D и обеспеченности витамином D при острых энцефалитах у детей» на конкурсе молодых ученых XI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2019г).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертационной работы, результат которого представлен в обзоре литературы. Личное участие автора в проведенных исследованиях заключалось в организации всех этапов исследования, самостоятельном ведении больных, работе с медицинской документацией.

Автор принимала участие в организации проведения лабораторных исследований (забор материала, подготовка материала к исследованию, участие в исследовании). Автором лично проведен статистический анализ полученных данных с использованием современных компьютерных программ.

Структура диссертации

Основной текст диссертации изложен на 118 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 2 рисунками. Список цитируемой литературы включает 201 источник, из них 57 отечественных и 144 иностранных публикаций.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты энцефалитов у детей

На сегодняшний день проблема распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей, а также их лечение и реабилитация являются актуальными ввиду их непрекращающегося ежегодного прироста, нарастания случаев инвалидности от них во всем мире. К наиболее распространенным инфекционно-воспалительным заболеваниям ЦНС в детской практике относят энцефалиты (ЭФ), частота которых за последние 5 лет возросла до 19 % по сравнению с периодом 1990–2000 гг. [29; 40].

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота регистрации ЭФ ежегодно составляет 7–9 случаев на 100 тысяч населения, при этом на детский возраст приходится до 70–75 % всех случаев. В эндемичных регионах и регионах с плохим охватом вакцинацией частота регистрации ЭФ достигает 30 случаев на 100 тысяч населения [45; 68; 79].

Известно, что этиологическая структура ЭФ в отдельных странах определяется природно-климатическими, социально-экономическими факторами и охватом населения вакцинацией. Согласно литературным данным порядка 40–50 % ЭФ имеют инфекционную этиологию, около 15–20 % аутоиммунную природу, а в 30 % случаев этиологию выявить не удастся [79; 166; 181]. Среди ЭФ инфекционной природы порядка 80–89 % имеют вирусную этиологию, при этом большинство случаев ассоциируется с представителями семейства герпесвирусов, энтеровирусами и арбовирусами [40; 68; 79; 181], реже этиологическими факторами выступают респираторные вирусы (вирус гриппа и аденовирус), вирус краснухи, парвовирус В19 [79; 80; 126].

По данным литературы, удельный вес ЭФ, вызванных вирусами герпетической группы, в структуре нейроинфекций составляет около 20 % [42].

Наиболее частой этиологией герпесвирусных ЭФ являются вирус простого герпеса (ВПГ1 и ВПГ2) и вирус ветряной оспы (ВВЗ) [144; 175]. Считается, что герпетический ЭФ составляет от 10 до 42 % от общего количества вирусных ЭФ и характеризуется высоким уровнем летальности, достигающей 60–70 % у пациентов с отсутствием этиотропной терапии и 15–20 % при применении ацикловира [16]. Герпетический ЭФ может проявляться как в виде локализованной формы поражения ЦНС, так и являться одним из проявлений генерализованной герпетической инфекции, сочетаясь с поражением кожи и внутренних органов — печени, поджелудочной железы, почек. Течение герпетического ЭФ в подавляющем большинстве случаев крайне тяжелое, сопровождающееся большим объемом поражения структур головного мозга и проявляющееся прогрессирующим нарушением сознания, судорожным синдромом, выраженной пирамидной симптоматикой с развитием тяжелого неврологического дефицита в исходе заболевания [21].

Частота ветряночных ЭФ в общей структуре детей с вирусными ЭФ колеблется от 25 до 30 %. Ранее установлено, что риск неврологических осложнений при ветряной оспе составляет от 0,05 до 7,5 %, из них, частота ветряночных ЭФ достигает 75–80 % [20; 40; 106; 144]. Согласно исследованиям, около 90–95 % случаев ветряночных ЭФ протекает в церебеллярной форме, тогда как около 5–8 % детей переносит тяжелую церебральную форму заболевания [20; 21]. Клиническая картина при ветряночном ЭФ имеет особенности в зависимости от формы заболевания. Так, при церебеллярной форме типичным является появление статической и динамической атаксии различной степени выраженности, нистагм, скандированная речь. Церебральная форма ветряночного ЭФ характеризуется развитием судорожного синдрома, нарастанием отека головного мозга в виде клиники нарушения сознания до уровня сопор или кома и развитием пирамидных нарушений различной степени выраженности. Церебеллярная форма ветряночного ЭФ в подавляющем большинстве случаев (97–100 %) заканчивается выздоровлением без неврологического дефицита, в то время как в исходе церебральной формы в 10–

25 % случаев имеет место летальный исход, а в 50–65 % случаев развитие симптоматической эпилепсии [20; 21].

ЭФ, ассоциированные с ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, встречаются значительно реже. Согласно данным литературы, частота ВЭБ-ассоциированных поражений нервной системы, включая ЭФ, достигает 0,4–7,3% [42], тогда как частота ЦМВ-энцефалитов и ВГЧ-6 ЭФ не установлена. Однако, научные данные показывают, что ЭФ, ассоциированные с ЦМВ инфекцией, в большей степени характерны для иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфицированные; лица, находящиеся на иммуносупрессивной терапии; лица, имеющие злокачественные заболевания крови и др.) и только у 3 % связь с иммуносупрессией выявить не удастся [107]. Исследование Guo, Y. с соавторами показывает, что около 70 % ЭФ ЦМВ этиологии имеет место у детей до 6 месяцев жизни, что, вероятно, связано с внутриутробным инфицированием вирусом, при этом исходы заболевания во многом определяются сроком инфицирования и своевременным началом этиотропной терапии [107].

Частота ЭФ при энтеровирусной инфекции по данным Скрипченко Н. В. (2015) составляет около 3–8 %, тогда как по данным исследований Shikha Jain с соавторами (2014) и Meligya Bassant с соавторами (2018), частота энтеровирусных ЭФ может достигать 14,5–22 %, при этом летальность у детей до 5-ти лет составляет 10–20 % [142; 163]. Энтеровирусный ЭФ и энцефаломиелит характеризуются полиморфизмом клинических симптомов как общеинфекционных, общемозговых, так и очаговых. Клиническая симптоматика, как и при энцефалитах другой этиологии, определяется объемом и локализацией поражения ЦНС. При мозжечковом поражении наблюдается симптоматика как при церебеллярной форме ветряночного ЭФ. При полушарной локализации имеют место судорожный синдром, парезы, параличи, гиперкинезы, афазия. Исходы энтеровирусных ЭФ определяются объемом и локализацией поражения мозга.

При клещевых инфекциях, вызванных вирусом клещевого ЭФ, очаговое поражение ЦНС наблюдается в 6–14 % случаев, при этом в 79,3 % наблюдается

симптомокомплекс менингоэнцефалита [6; 24]. Для клинической картины клещевого ЭФ характерны высокая частота нарушений сознания, появление гемипарезов, судорожного синдрома, мозжечковых нарушений, нередко наблюдаются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентировки на месте и во времени, поражение черепных нервов (VII и III пары) [6; 40]. Летальность при клещевом менингоэнцефалите достигает 2,5 %, тогда как развитие хронических форм заболевания достигает 8 % [24].

Бактериальная этиология ЭФ наблюдается в 10 % случаев, с доминированием (80–90 %) *Borrelia burgdorferi*. Частота неврологических проявлений боррелиоза колеблется по данным одних авторов от 17 до 46 %, по данным других — до 76 %, при этом энцефалиты в общей структуре достигают 9 % [38]. По данным Миноранской Н. С. (2014) для клинической картины менингоэнцефалита боррелиозной этиологии характерно постепенное начало, большая частота инверсии сна (54,5 %), патологические рефлексy (27,3 %), гиперрефлексия и асимметрия сухожильных рефлексов (36,4 %), реже признаки угнетения сознания до оглушения (18,2 %), судорожная готовность (9,1 %), мозжечковые нарушения (9,2 %) [36]. Летальные исходы для ЭФ боррелиозной этиологии не характерны, тогда как частота развития хронических форм заболевания достигает 23–42 % [40].

Редко этиологическим фактором ЭФ выступают *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Leptospira* sp., *Treponema Pallidum*, *Brucella* sp., *Burkholderia pseudomallei*, *Bartonella* sp. [21; 40; 80].

Около 6 % больных с ЭФ имеют сочетанную вирусно-бактериальную этиологию заболевания [21; 40]. Однако, несмотря на соответствующую микробиологическую оценку, у части больных (от 10 до 50 %) этиологический фактор выявить не удастся [21; 40].

Таким образом, клиническая картина ЭФ у детей определяется этиологией заболевания, возрастом ребенка, характером течения, локализацией и выраженностью структурных нарушений головного мозга и характеризуется

полиморфизмом как очаговой неврологической, так и внецеребральной симптоматики. В большинстве случаев инфекционных ЭФ появлению неврологической симптоматики предшествует продромальный период, характеризующийся общеинфекционным синдромом, симптомами поражения кожи, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, что определяется характеристиками возбудителя заболевания. Основными при ЭФ являются очаговые симптомы. При поражении мозжечка возникают нарушения координации, нистагм, скандированная речь, интенционный тремор; при вовлечении коры больших полушарий наблюдаются судороги, нарушения сознания и расстройства высших корковых функций, гемипарезы, речевые нарушения; при поражении подкорковых структур — гиперкинезы и акинетико-ригидный синдром, при поражении ствола – ядерные поражения краниальных нервов, проводниковые расстройства. На фоне очаговой неврологической симптоматики выявляют менингальный и общемозговой синдромы [21; 40].

Таким образом, неуклонный рост инфекционных поражений ЦНС у детей, тяжесть их течения, вероятность хронизации патологического процесса ставит проблему на одном из первых мест по уровню инвалидизации, что определяет первостепенность изучения профилактических и прогностических факторов, препятствующих возникновению и прогрессированию таких заболеваний, как ЭФ, что определяет актуальность данного исследования.

1.2 Современные представления о роли витамина D, полиморфизме гена его рецептора в развитии воспалительных заболеваний человека

В настоящее время особое место в развитии различной патологии человека отводят витамину D, который рассматривается как многофункциональный фактор, регулирующий на генном уровне многочисленные процессы в организме человека [34; 111; 114; 153]. Известно, что витамин D представляет собой секостерол, производимый эндогенно в коже благодаря солнечному свету или получаемый извне (пища, лекарственные препараты). В организме человека

витамин D подвергается гидроксилированию, сначала в купферовских клетках печени с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP2R1), превращаясь в кальцидиол (25(OH)D), затем в клетках проксимальных канальцев почек с помощью фермента альфа-1-гидроксилазы (CYP27B1) в кальцитриол (1,25(OH)D) [34; 111; 113]. Основная доля 1,25(OH)D в организме человека синтезируется в почках, однако часть — в разных типах клеток, которые экспрессируют собственную альфа-1-гидроксилазу, например, в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, слизистой оболочке кишечника, клетках нервной ткани, что является дополнительным путем метаболизма этого витамина. Причем считается, что ренальная продукция 1,25(OH)D направлена на осуществление «классических» функций, а экстраренальная — на реализацию других биологических эффектов витамина D, которые на сегодняшний день являются предметом многочисленных исследований [34; 111; 114; 153]. Мишенями активных метаболитов витамина D являются рецепторы витамина D (VDR — vitamin D receptor), которые присутствуют практически во всех органах и тканях организма [34; 111; 113; 114]. На генном уровне активные метаболиты витамина D связываются со своими специфическими рецепторами, образуя «гормон-рецепторный комплекс» 1,25(OH)D–VDR, который имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен, контролируя, тем самым транскрипцию соответствующих генов [17; 111; 154]. Открыто множество генов (более 200 подтверждено и более 5000 генов предполагается), работа которых регулируется данным витамином, и только 7–10 % из них регулируют экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [17; 34].

Известно, что свои многочисленные свойства витамин D начинает проявлять уже в период внутриутробного развития, что подтверждается обнаружением VDR и альфа-1-гидроксилазы в тканях репродуктивной системы, включая яичники, матку, плаценту, яички, гипофиз [35; 111; 113; 114]. Установлено, что витамин D влияет на фетальный «импринтинг» —

программирование развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни [70; 81; 101; 111; 113; 129; 136; 153].

Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих иммунных клетках (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках и др.) явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы, что может играть одну из ключевых ролей в развитии и течении воспалительных заболеваний человека [33; 111; 113; 114; 153]. Многочисленными исследованиями доказано, что витамин D блокирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, ИФН- γ), предотвращая тем самым выраженное воспаление, и, наоборот, активирует регуляторные Т-хелперы, экспрессирующие CTLA-4 и Foxp3 (сигнальные молекулы, активирующие противовоспалительные механизмы), а также Т-хелперы 2 типа и продукцию ими таких цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 [58; 76; 85]. Сигнальные молекулы в свою очередь ингибируют рост и пролиферацию активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и регулируют развитие и функционирование регуляторных Т-клеток, которые играют ключевую роль в иммунной системе благодаря уникальной способности контролировать иммунный ответ, предупреждая аутоиммунные заболевания, аллергию, реакцию отторжения трансплантата, поддерживают пищевую и трансплацентарную толерантность [31; 58; 76; 85; 113]. Помимо того, выявлено, что 1,25(OH)D оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию и активацию В-клеток и, тем самым, секрецию ими антител. 1,25(OH)D ингибирует также экспрессию костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) и главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС-II) на поверхности антиген-презентирующих клеток и способствует сдвигу Т-клеточного ответа от воспалительного Т-хелпер 1 тип на Т-хелпер 2 тип, что значимо для предотвращения аутоиммунных заболеваний [58; 85; 113]. Следует отметить, что витамин D также активирует гены, кодирующие эндогенные антимикробные пептиды — кателицидин и дефензин- β 2, обладающие антимикробной активностью в отношении многих бактерий, вирусов и грибов

[58; 76; 105; 196]. В последние годы особое место уделяется иммунорегуляторным свойствам витамина D, определяющим возникновение и течение инфекционных заболеваний. Так, наиболее хорошо изучена роль витамина D в противотуберкулёзном [152; 176; 182] и в противовирусном (острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты) иммунитете [60; 72; 82; 137; 147; 159; 179]. В исследовании D. H. Visser было выявлено, что при достаточной инсоляции и высокой обеспеченности витамином D заболеваемость туберкулезным менингитом достоверно снижается [184]. Большое количество исследований посвящено влиянию уровня витамина D на частоту, длительность и тяжесть острых респираторных заболеваний. Так, многочисленными исследованиями было показано, что оптимальная обеспеченность витамином D снижает заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), уменьшает длительность заболевания, а также длительность и частоту применения антибиотиков [60; 82; 109; 159; 174]. В исследовании японских ученых, было показано, что ежедневные добавки витамина D (1200 МЕ) на 42 % снижают риск заболевания гриппом и на 97 % риск обострения бронхиальной астмы на фоне ОРВИ у детей [170; 179]. Учеными разных стран активно изучается также роль витамина D в инфекционной патологии печени. Так, установлено, что дефицит витамина D увеличивает степень нарушения функций печени, степень фиброза и инфекционных осложнений у пациентов с вирусными хроническими гепатитами, а также риск общей смертности, развития и прогрессирования гепатоцеллюлярного рака и плохого прогноза при данной патологии [87]. Рядом исследований определено, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском хронизации гепатитов В и С и ухудшением отклика на терапию α -интерфероном, а добавление к базовой терапии препаратов витамина D оказывает более быстрый вирусологический ответ на терапию [128; 197]. Кроме того, снижение уровня витамина D у больных с гепатитом В было связано со значительным клиническим прогрессированием цирроза печени [147]. Что касается взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и заболеваниями нервной системы, следует отметить, что данная

проблема в настоящее время активно изучается. К примеру, ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах головного мозга, глиальных клетках, в спинном мозге и периферической нервной системе [145; 153; 190]. Кроме того, выявлено, что ткань мозга обладает способностью вырабатывать 1,25(OH)D благодаря наличию собственной альфа-1-гидроксилазы (интратекальный синтез) [114; 145]. Исследования на мышцах *in vivo* показали, что в период внутриутробного развития гиповитаминоз D ухудшает развитие мозга и ведет к устойчивым изменениям в мозге взрослых. В последние годы благодаря фундаментальным исследованиям подтверждены нейропротекторные, нейротрофические, антигипертензивные, антиатеросклеротические свойства витамина D [96; 114; 145]. Экспериментальные данные показывают, что достаточное потребление витамина D способствует росту и восстановлению нейронов, удлинению аксонов, улучшению процессов передачи импульсов, утолщению нервного волокна, в том числе за счет миелиновой оболочки. Данный факт не исключает роль витамина D в регуляции синтеза компонентов миелина [83; 145]. В последние годы появились сведения, подтверждающие защитную роль витамина D от риска и прогрессирования РС [54; 97; 158; 164]. Так, К. С. Simon с соавторами выявлено, что высокий уровень 25(OH)D во время первой демиелинизации свидетельствует о более низком уровне риска развития РС и о пониженном риске развития РС у детей, чьи матери имели высокий уровень 25(OH)D [164]. Исследование американских ученых продолжительностью 10 лет показало, что у женщин ($n = 187\ 000$), принимавших как минимум 400 МЕ витамина D ежедневно, риск развития РС снижался на 41 % [150]. Также по данным рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования прием высоких доз витамина D (50 000 МЕ/каждые 5 дней) в течение 3 месяцев у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС (РРРС) значительно улучшает психическое качество жизни пациентов [97]. По данным другого когортного исследования на 1482 взрослых с РРРС средний уровень 25(OH)D достоверно обратно коррелировал с совокупным количеством новых активных очагов по данным

магнитно-резонансной томографии (МРТ) в динамике. При уровне 25(ОН)D выше 20 нг/мл риск новых очагов снижался на 31 %. Самый низкий риск появления новых очагов наблюдался у пациентов с уровнем 25(ОН)D более 40 нг/мл (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,37–0,78; $p = 0,002$) [158]. По данным еще одного пилотного исследования на пациентах с первичной демиелинизацией с поражением зрительного нерва, выявлено, что прием витамина D в высоких дозах в течение 12 месяцев в основной группе, позволил снизить риск повторной демиелинизации почти в два раза по сравнению с группой контроля. Помимо этого, авторами выявлено, что уровень витамина D влияет на риск рецидива РС, который снижался на 34 % при повышении уровня 25(ОН)D на каждые 10 нг/мл. В настоящее время общепризнано, что активная персистирующая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), может являться одним из провоцирующих факторов развития или прогрессирования РС [93]. В этой связи проведено ряд исследований, в которых изучалось влияние витамина D на титр антител класса иммуноглобулины G (ИГ G) к ВЭБ (ИГ G VCA и NA) у взрослых больных с РС с выявленным дефицитом витамина D. Выявлено, что у пациентов с РС, получавших 50 000 МЕ витамина D 1 раз в неделю в течение 6 недель по сравнению с контрольной группой, не получавшей такой добавки, титр специфических антител снижался у 15 % больных [59]. Следует также отметить, что в работе Ashtari Fereshteh с соавторами при изучении уровня ИЛ-10 у взрослых пациентов с диагнозом РС, получавших стандартную терапию и высокие дозы витамина D (50 000 МЕ витамина D 1 раз в 5 дней) выявлено достоверное увеличение уровня ИЛ-10 через 3 месяца от начала терапии по сравнению с группой контроля ($p = 0,015$) [97].

Эпидемиологические исследования показали, что уровень витамина D в сыворотке крови имеет значимую роль в течении различных воспалительных заболеваний человека. Однако мало что известно об уровне витамина D в цереброспинальной жидкости человека (ЦСЖ). Так, в исследовании Johansson P. (2013) установлено, что уровень 25(ОН)D в ЦСЖ пациентов с болезнью Альцгеймера был ниже, чем у пациентов без патологии нервной системы ($p =$

0,03) [118]. В то же время Aleagha Mohammad S. E. (2018) с соавторами выявили, что у взрослых больных РС уровень 1,25(OH)D в ЦСЖ был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), при этом авторами была выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между оценкой неврологического статуса по международной расширенной шкале степени инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS в баллах) и уровнем 1,25(OH)D в ЦСЖ ($r = -0,35$; $p = 0,03$) [61]. В недавнем исследовании Dong-Hyun Lee (2019) с соавторами установлено, что у взрослых и детей с менингитами уровень 25(OH)D в ЦСЖ был выше, чем в группе без неврологической патологии, при этом уровень 25(OH)D в ЦСЖ был в 1,4 раза больше, чем в сыворотке крови [130].

Свои биологические функции активные метаболиты витамина D осуществляют путем взаимодействия со специфическим рецептором с образованием, так называемого, гормон-рецепторного комплекса. Известно, что рецептор витамина D кодируется одноименным геном VDR, локализованном на хромосоме 12q12-q14 и является членом семейства рецепторов ядерных транскрипционных факторов. Витамин D, образуя гормон-рецепторный комплекс, способен изменять экспрессию генов [116; 201]. Для гена рецептора витамина D характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции, роль которых в последние годы активно изучается [178]. Предполагается, что различные полиморфные варианты данного гена могут изменять структуру и функции рецептора витамина D и тем самым оказывать влияние на его биологические функции, осуществляемые посредством модулирования транскрипции генов [201].

Наиболее значимые полиморфизмы гена рецептора витамина D, участвующие в развитии заболеваний: BsmI, FokI, TaqI, FokI, ApaI [178]. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена рецептора витамина D с такими заболеваниями, как сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, заболевания пародонта, а также различные сердечно-сосудистые заболевания [31; 57; 69; 112; 113; 143; 178]. Наиболее активно среди взрослого населения

изучается связь полиморфизмов гена рецептора витамина D с РС. Так, в исследовании М. Narooie-Nejad с соавторами выявлены положительные ассоциации между РС и генотипами СС ($p < 0,0001$) и ТС ($p < 0,0001$) TagI полиморфизма гена рецептора витамина D и негативные ассоциации с генотипом ТТ данного полиморфизма. Частота аллеля С TagI полиморфизма была существенно выше у больных РС, чем в группе контроля ($p < 0,0001$). Кроме того, установлено, что частота генотипа СС ApaI полиморфизма, как и частота аллеля С, была также существенно выше у пациентов с РС ($p = 0,036$; $p = 0,019$, соответственно) в сравнении с контролем. Напротив, определение частоты аллеля А и генотипа АА показало негативную ассоциацию с данным заболеванием [146].

Метаанализ, проведенный К. Tizaoui и соавторами, включавший в общей сложности 3300 пациентов с РС и 3194 человека контрольной группы в 13 исследованиях не выявил никаких существенных ассоциаций между BsmI полиморфизмом гена рецептора витамина D и указанным заболеванием. При оценке ассоциации между TagI полиморфизмом и РС выявлен защитный эффект Т аллеля в развитии этой болезни. Относительно ApaI полиморфизма гена рецептора витамина D показано, что генотипы АА и АС встречались несколько чаще у больных РС ($p = 0,013$ и $p = 0,031$, соответственно), чем у здоровых лиц, это несколько противоречит данным предыдущего исследования. При исследовании ассоциации полиморфизма FokI определено, что генотип СС является значимым фактором риска РС [173]. По результатам другого метаанализа, включавшего 2599 пациентов и 2816 лиц контрольной группы из 11 исследований, не выявлено связи между ApaI, BsmI, FokI, TaqI полиморфизмами гена рецептора витамина D и РС [115]. По данным исследований С. А. Бабенко и В. М. Алифировой, которыми проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (BsmI, FokI, TaqI) с РС у взрослых, установлена связь гаплотипа Vft VDR с повышенным риском заболевания, а гаплотипа btT — с пониженным риском развития болезни ($p < 0,05$) [3]. Еще одно исследование у взрослых пациентов подтвердило роль BsmI, TaqI

полиморфизмов в риске развития заболевания. Так, аллель С ТаqI полиморфизма и аллель G BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D встречались достоверно чаще в группе больных. Напротив, ApaI полиморфизм гена рецептора витамина D не был ассоциирован с риском развития РС, однако генотип AA сочетался с более низким индексом прогрессирования заболевания [172]. Другое исследование, в котором изучалось влияние FokI полиморфизма гена рецептора витамина D на развитие и прогрессирование РС, выявило у больных статистически значимую более высокую частоту генотипа CC (15,6 % против 10,1 %; $p = 0,012$), однако не было обнаружено разницы в частотах различных генотипов FokI полиморфизма в прогрессировании болезни [75]. Исследование ТаqI полиморфизмов гена рецептора витамина D у 120 взрослых пациентов показало статистически значимую положительную корреляцию между РС и Tt (ТС) генотипом ($p < 0,01$) [73]. В последние годы активно изучается связь полиморфизма гена рецептора витамина D с возникновением и течением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [5; 133; 192–194]. Так, при исследовании с участием больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) выявлено, что мутантный аллель С и генотипы ТС и СС FokI полиморфизма встречались достоверно чаще у пациентов с более легким течением заболевания. А генотипы GA и AA BsmI полиморфизма играли защитную роль в развитии заболевания, в отличие от мутантного генотипа GG, который был ассоциирован с более тяжелым течением НЯК ($p = 0,006$) [193]. В исследовании S. Xia и соавторов у пациентов с болезнью Крона (БК) также были выявлены ассоциации генотипов СА и АА ApaI полиморфизма рецептора витамина D с риском развития заболевания. Частота аллеля А и генотипы GA и AA BsmI полиморфизма значительно чаще встречались в контрольной группе по сравнению с пациентами с БК, у которых превалировала частота аллеля G. Аналогичные результаты наблюдались в отношении мутантного аллеля С и мутантных генотипов ТС и СС ТаqI полиморфизма [192]. В метаанализе 9 исследований у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был показан повышенный риск их развития, преимущественно БК, у европейских

носителей tt (CC) генотипа TaqI полиморфизма гена рецептора витамина D [194]. Еще одно исследование, проведенное китайскими учеными по изучению TaqI, BsmI, ApaI полиморфизмов гена рецептора витамина D у детей с БК, не выявило ассоциаций между различными генотипами этих полиморфизмов и развитием заболевания [133].

Следует отметить, что распространенность среди детского населения аутоиммунной патологии, в частности ревматоидного артрита (РА), способствовало изучению возможных ассоциаций между возникновением и течением данного заболевания и полиморфизмом гена рецептора витамина D. В исследовании М.М. Костика и соавторами у 71 ребенка с активной стадией ювенильного идиопатического артрита выявлено, что у мальчиков – носителей генотипа GG BsmI полиморфного маркера гена рецептора витамина D имели место достоверно более высокие показатели активности заболевания ($p = 0,03$) по сравнению с носителями аллеля А (AA + AG генотипы) [25]. Рядом исследований была показана ассоциация носительства аллеля F (C) и генотипа FF FokI полиморфизма VDR с заболеваемостью РА [120; 168]. Группа ученых под руководством S. Azab провела исследование ассоциации BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D с риском развития нефропатии у больных системной красной волчанкой, которое показало, что генотип AA представляет собой фактор риска данного осложнения. Однако не было обнаружено существенной связи вариантов гена рецептора витамина D с другими клиническими проявлениями, лабораторными профилями системной красной волчанки, индексом активности болезни или уровнем 25(OH)D в сыворотке крови пациентов [65]. Инфекционная патология также служит предметом изучения влияния полиморфизма гена рецептора витамина D. Так, исследование J. Zhang и соавторов по анализу предрасположенности к костно-суставному туберкулезу у пациентов с различными вариантами ApaI полиморфизма показало, что частота генотипа AA была значительно выше в исследуемой группе, чем в группе контроля [199]. Преобладание TT генотипа и аллеля T FokI полиморфизма наблюдалось у пациентов с туберкулезом костей

позвоночника по сравнению с группой контроля. При этом ТТ генотип был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания по сравнению с СС и ТС вариантами [86]. Исследование TagI полиморфизма гена рецептора витамина D у взрослых, страдающих легочным туберкулезом, показало преобладание аллеля Т в группе больных [176]. При исследовании влияния TagI и FokI полиморфизмов на скорость очищения мокроты у больных легочным туберкулезом при введении им добавок витамина D было выявлено, что при генотипе СС TagI полиморфизма скорость очищения мокроты выше ($p = 0,02$), чем при других вариантах генотипа данного полиморфизма. Таких влияний при различных вариантах FokI полиморфизмов гена рецептора витамина D выявлено не было ($p = 0,85$) [139]. Имеются единичные исследования, посвященные ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D с развитием тромбоцитопенической пурпуры у детей. Так, в исследовании S. Yesil и соавторами, которое включало 44 ребенка с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и 100 здоровых детей, была изучена ассоциация пяти полиморфизмов рецептора витамина D (Cdx-2, FokI, BsmI, ApaI и TaqI) с возникновением заболевания. Гомозиготный генотип GG Cdx-2 полиморфизма существенно чаще встречался у больных, а аллель А ассоциировался с уменьшением риска иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Статистически значимой разницы между группой больных и контрольной группой для полиморфизмов FokI, BsmI, ApaI и TaqI ($p > 0,5$) обнаружено не было [195]. Активно изучается роль различных вариантов генотипов полиморфизма гена рецептора витамина D в развитии и течении бронхиальной астмы (БА) как у детей, так и у взрослых. Исследование M. Iordanidou и соавторами выявило, что частота генотипа aa ApaI полиморфизма рецептора витамина D была существенно выше в группе детей с контролируемой БА, чем в группе детей с более тяжелым трудно контролируемым течением заболевания [117]. Исследование сербских ученых не подтвердило связи между BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмами рецептора витамина D и возникновением БА. В то же время для FokI полиморфизма эта связь была установлена. При этом выявлено, что аллель F и генотип FF дают

протективный эффект в отношении развития заболевания [92]. Исследование Н. Maalmi и соавторами полиморфизмов FokI, BsmI, TaqI и ApaI гена VDR у 155 детей с БА показало существенную ассоциацию гаплотипов bAt и bat с данным заболеванием [135].

Таким образом, проблема дефицита и недостаточности витамина D на сегодняшний день остается весьма актуальной. Помимо классических заболеваний, таких как рахит, остеопороз и остеомаляция, дефицит витамина D ассоциирован с различными заболеваниями современного человека, включая инфекционную патологию, аутоиммунные заболевания, психические расстройства. Однако механизмы этого влияния и терапевтический потенциал витамина D при патологии человека требуют дальнейшего изучения. Профилактика дефицита и недостаточности витамина D способствует не только оптимизации минерального обмена, но и снижению риска формирования многих хронических заболеваний. А установление оптимальных доз, режима дозирования и продолжительности лечения препаратами витамина D при каждой конкретной патологии может существенно повлиять на течение и исход заболевания. Проведенный анализ взаимосвязи полиморфизмов гена рецептора витамина D и различной органной патологии продемонстрировал разнонаправленный характер и противоречивые результаты оценки, что может быть объяснено генетической разнородностью выборок, а также иными параметрами сравнения. Однако исследования ведущих мировых ученых подтверждают значимость определения полиморфных вариантов гена рецептора витамина D для прогнозирования как соматической, так и инфекционной патологии. Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонифицированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений. Дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе и у детей с энцефалитами, следует считать чрезвычайно перспективными.

1.3 Диагностическое значение нейроспецифических белков при воспалительных заболеваниях человека

В последнее время активно изучается роль различных эндогенных молекул в развитии и подавлении воспалительной реакции в организме, как ответ на экзогенное повреждающее воздействие, например, инфекционный фактор. Иммуное распознавание инфекции и последующая борьба с инфекционным патогеном регулируются согласованными усилиями как врожденной, так и адаптивной иммунных систем. Взаимодействие между этими двумя системами осуществляется на молекулярном уровне путем взаимодействия различных сигнальных молекул с рецепторами иммунных клеток. При нормальном функционировании иммунной системы, эти молекулы способствуют восстановлению тканей и разрешению воспаления, однако, при определенных условиях эти же сигнальные молекулы могут также приводить к усилению воспалительной реакции и/или к хроническому воспалению. К таким молекулам, обладающим двойными свойствами, относят белок S100 [74].

В настоящее время к семейству белков S100 отнесено, по крайней мере, 25 белков, которые в основном являются внутриклеточными кальций-сенсорными и кальций-связывающими белками. Семейство белков S100 состоит из 17 тканеспецифичных мономеров, два из которых: α (или S100A1) и β (или S100B) образуют гомо и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. Гомодимер S100 ($\beta\beta$) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S100 ($\alpha\beta$) находится в глиальных клетках, гомодимер S100 ($\alpha\alpha$) — в поперечно полосатых мышцах, печени и почках, селезенке и других органах. Концентрация белка S100 в мозге в 100 000 раз превышает содержание в других тканях. При этом основная часть белков S100 (до 85–90 % от общего содержания в нервной ткани) сосредоточена в астроцитах; 10–15 % расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах. Внутри клеток белки S100 участвуют в регуляции практически всех основных мембранных,

цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей к клеткам информации, принимают участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты. Во внеклеточном матриксе белки S100 действуют как сигнальные молекулы, участвуя во врожденных и приспособительных иммунных реакциях [74]. Предполагают, что биологическая роль S100, секретируемого астроцитами, различна: в физиологических (наномолярных) концентрациях преобладает нейротрофический эффект в период развития или нервной регенерации, а в высоких (микромольных) концентрациях — возможно проявление нейротоксических эффектов, вплоть до участия в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний. Последнее может быть связано с тем, что S100 закодирован на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3), которая вовлечена в транслокацию, вызывающую синдром Дауна [74].

В настоящее время определение уровня белка S100 используются для оценки активности воспалительных заболеваний различных органов и систем, а также в оценке тяжести повреждения тканей [20; 169; 177]. Так, белок S100 является надежным биомаркером активности таких заболеваний как, ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), воспалительные заболевания кишечника [91; 180]. Доказано, что повышение концентрации белка S100 у больных с СКВ ассоциируется с осложненным течением заболевания и коррелирует с показателями активности воспалительного процесса [169; 177].

Неоднократно научными исследованиями было показано, что концентрация белка S100 заметно увеличивается при таких воспалительных заболеваниях кишечника, как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит [91; 180]. Кроме того, оценка уровня белка S100 используется для прогнозирования рецидива ВЗК [89; 91; 131; 166; 180; 185; 191]

Диагностические и прогностические возможности использования белка S100 в ЦСЖ при нейроинфекциях у детей были изучены L.Y. Zhang с соавторами

(2014) и Q.L. Peng с соавторами (2017) [151; 200]. В результате обоих исследований было выявлено значительное повышение уровня белка S100 в ЦСЖ у детей с ЭФ по сравнению с группой менингита, кроме того Q.L. Peng с соавторами установили, что повышение уровня белка S100 в группе детей с ЭФ является независимым предиктором неблагоприятных исходов заболевания [151; 200]. Таким образом, белок S100 является неспецифичным маркером повреждения различных органов и тканей, включая нервную систему, а именно глиии.

Еще одним известным маркером повреждения клеток нервной системы является нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE). NSE — это специфичный маркер (в отличие от белка S100) повреждения клеток нейроэктодермального происхождения и в большей степени клеток нервной системы, а именно нейронов. NSE — внутриклеточный фермент ЦНС, присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани и единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. Кроме цитоплазмы нейронов, NSE также встречается в клетках нейроэндокринного происхождения, например, хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках щитовидной железы и некоторых других (эритроциты, тромбоциты). Однако в опухолевых клетках происходит усиленный синтез этого фермента, что обеспечивает высокую скорость гликолиза, активное разрастание опухоли и ее распространение в окружающие ткани. Повышение NSE часто наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, а также при медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, нейроэндокринных опухолях кишечника и поджелудочной железы и нейробластоме, травматических повреждениях мозга [2; 41; 43].

Клинико-прогностическое значение изменения концентрации белка S100 и NSE в сыворотке крови у детей с различными клиническими формами клещевого энцефалита (КЭ) установлено Г. Ю. Галиевой с соавторами. Авторами выявлено достоверное повышение белка S100 при всех формах КЭ по сравнению с группой

контроля ($p < 0,05$), однако при менингоэнцефалической форме концентрация белка была значимо выше ($157,76 \pm 54,88$ нг/л), чем при менингеальной ($338,81 \pm 90,53$ нг/л) в первые 1–3 суток от начала заболевания ($p < 0,05$). Максимальные концентрации белка S100 отмечены в случаях затяжного течения заболевания. Исследование концентрации NSE в сыворотке крови пациентов с КЭ в данном исследовании также выявило достоверное повышение при всех формах заболевания по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), однако не получено достоверных отличий в концентрации NSE в сыворотке крови в группах с менингеальной ($6,52 \pm 3,63$ мкг/л), менингоэнцефалической ($4,16 \pm 1,11$ мкг/л) и лихорадочной формой КЭ ($4,066 \pm 2,440$ мкг/л) в ранний период заболевания (1–3 сутки) [7].

Повышение концентрации NSE в ЦСЖ также используется для дифференциальной диагностики судорог у детей. Fang-Jong соавторами было выявлено, что у детей с фебрильными судорогами концентрация NSE в ЦСЖ достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у детей с судорогами иной этиологии [161].

Помимо вышеперечисленных маркеров повреждения клеток в настоящее время существуют высокоспецифичные маркеры повреждения структур нервной системы, а именно глиальный фибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein; GFAP), и основной белок миелина (ОБМ), так как оба маркера обнаруживаются исключительно в клетках нервной системы [2].

GFAP является членом семейства белков цитоскелета и представляет собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах ЦНС. Было показано, что GFAP очень быстро высвобождается в кровь после травматического повреждения мозга, что может служить маркером тяжести повреждения и прогностическим фактором в отношении исхода. В ЦНС после повреждения (будь то результат травмы, заболевания, генетического нарушения или инсульта) астроциты в результате отвечают астроглиозом, который сопровождается быстрым синтезом GFAP. Так, при исследовании содержания GFAP в сыворотке крови детей после церебральной ишемии в перинатальный период с целью прогнозирования тяжести и типа повреждения ЦНС у

новорожденных различного гестационного возраста была зарегистрирована достоверная связь увеличения содержания GFAP в сыворотке крови детей, перенесших церебральную ишемию со степенью тяжести состояния при рождении согласно шкале Апгар. В группе детей с самыми низкими значениями по шкале Апгар 1–3 балла на 1-й минуте были зарегистрированы самые высокие значения GFAP $58 \pm 8,7$ нг/мл (группа контроля — $4,1 \pm 0,8$ нг/мл) [4].

М. Vlennow с соавторами было установлено значение комплексного исследования концентрации белка S100 и GFAP в ЦСЖ у детей раннего возраста (до 1 месяца), перенесших асфиксию в ранний неонатальный период, в прогнозировании неблагоприятных исходов в виде неврологического дефицита как в раннем возрасте (до 6 месяцев жизни), так и в отдаленном периоде (до 4–х лет жизни). Установлено, что у детей с тяжелой энцефалопатией значения нейроспецифических белков были достоверно выше, чем в группах детей с легкими и умеренными проявлениями неврологического дефицита в раннем возрасте, а при наблюдении в отдаленном периоде высокие концентрации белка S100 и GFAP в ЦСЖ ассоциировались с сохранением неврологического дефицита (спастичность, эпилепсия, сенсоневральная тугоухость, грубая задержка психомоторного развития) [77].

Как известно, основной белок миелина представляет собой главный (составляет около 50%) белковый компонент миелиновой оболочки, что позволяет использовать его в качестве маркера в диагностике заболеваний, сопровождающихся процессом демиелинизации [56]. Установлено, что определение концентрации ОБМ в ЦСЖ больных с ишемическим инсультом является диагностическим критерием определения тяжести поражения мозга, так как концентрация данного маркера была достоверно выше у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами инсульта ($60,1 \pm 29,9$ нг/мл), чем у пациентов с поражением легкой степени тяжести ($7,5 \pm 2,4$ нг/мл) [110]. Также, рядом исследований установлено, что уровень ОБМ и NSE в сыворотке крови у больных с острыми травмами головного мозга коррелирует со степенью повреждения ткани мозга [9; 67].

Показано, что повышение ОБМ в ЦСЖ наблюдается в 80 % случаев обострения РС, при этом об активности процесса демиелинизации может свидетельствовать значение выше 9 нг/мл [52]. Нарастание уровня ОБМ ассоциируется с прогрессирующим изменением по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и сохраняется в течение 5–6 недель после начала обострения. На фоне терапии глюкокортикостероидами концентрация ОБМ снижается [103].

Двумя независимыми исследованиями и установлено, что содержание NSE, белка S100, GFAP и ОБМ в крови и ЦСЖ детей, больных бактериальными гнойными менингитами различной этиологии в остром периоде болезни повышались пропорционально тяжести заболевания, при этом наиболее высокие показатели были выявлены у лиц с летальным исходом [37; 167]. При исследовании Л.А. Алексеевой с соавторами уровней NSE, GFAP, белка S100 в ЦСЖ при менингитах разной этиологии установлено максимальное их увеличение в остром периоде при бактериальном гнойном менингите по сравнению с вирусным менингитом, что, по мнению авторов, свидетельствует о более значительном повреждении астроглиальных клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер, при внедрении бактериального возбудителя в оболочки мозга [1].

Таким образом, данные современной литературы указывают на важную роль нейроспецифических белков в патогенезе воспалительных заболеваний ЦНС. Увеличение концентрации этих белков в крови и ЦСЖ при воспалительных заболеваниях ЦНС может использоваться в качестве маркеров тяжести повреждения структур нервной ткани, что особенно важно для раннего прогнозирования течения заболевания. Это позволит своевременно скорректировать проводимую терапию, подобрать оптимальный план восстановительного лечения, что тем самым приведет к минимизации тяжести отдаленных последствий заболевания.

На основании анализа современных научных данных можно предположить, что включение в комплексное обследование детей с ЭФ

дополнительных лабораторных показателей (определение уровня метаболита витамина D 25(OH)D и генотипов и аллелей BsmI полиморфизма гена его рецептора, исследование уровня нейроспецифических белков) может способствовать повышению точности раннего прогнозирования характера течения заболевания и улучшению его исхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных с энцефалитами

Под наблюдением находилось 58 детей с ЭФ в возрасте от 3 до 17 лет, группа сравнения включала 25 детей с острыми респираторными заболеваниями без поражения нервной системы, поступивших в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА) за период 2016–2018 гг. Наблюдение за пациентами проводилось при госпитализации в стационар в остром периоде, а также при амбулаторном наблюдении пациентов в амбулаторно-поликлиническом центре ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на протяжении 1–3-х лет. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Средний возраст детей с ЭФ составил $8,4 \pm 4,6$ лет с преобладанием детей в возрасте от 3 до 6 лет ($n = 27$; 47 %) (Таблица 1).

Таблица 1 — Возрастная структура и характеристика больных с энцефалитами (n/%)

Возраст детей с ЭФ									
3–6 лет		7–10 лет		11–14 лет		15–17 лет		ИТОГО	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
27	47	12	21	10	17	9	15	58	100

Среди больных с ЭФ мальчики составили 57 % (n = 27), при этом крайне тяжелая степень тяжести заболевания в 67 % (n = 8) случаев имела место у мальчиков.

У детей с ЭФ проведено исследование уровня метаболита витамина D 25(OH)D и нейроспецифических белков (ОБМ, NSE, белок S100, GFAP) в сыворотке крови и ЦСЖ, а также определение генотипов и аллелей BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D лейкоцитов крови. Материал для исследований был получен в острый период заболевания в первые 3 суток от появления очаговой неврологической симптоматики. Анализ уровней 25(OH)D, ОБМ, NSE, белка S100, GFAP в сыворотке крови и ЦСЖ и распространенности генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ЭФ проводился в зависимости от степени тяжести (крайне тяжелая/тяжелая) и характера течения заболевания (неблагоприятное/благоприятное). С целью уточнения объема поражения ЦНС у детей с ЭФ проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга. Всего методом МРТ обследовано 54 ребенка.

Общая характеристика проведенных лабораторных исследований представлена в Таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика проведенных лабораторных исследований у детей с энцефалитами

Показатель	Количество исследований					
	Энцефалиты (n = 58)		Группа сравнения (n = 25)		Итого (n = 83)	
	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ
1	2	3	4	5	6	7
цитоз	-	58	-	25	-	83
общий белок	-	58	-	25	-	83
ПЦР	200	290	-	-	200	290
ИЦХ	6	-	-	-	6	-
ИФА	320	-	-	-	320	-

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
25(OH)D	58	22	25	15	83	37
Bsml	58	-	25	-	83	-
ОБМ	-	34	-	15	-	49
Белок S100	27	27	7	8	34	35
GFAP	26	26	7	8	33	34
NSE	35	21	7	7	42	28

Всего выполнено 1440 исследований крови и ЦСЖ.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-неврологический мониторинг больных

Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов проводилось с момента госпитализации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации и катamnестически в течение 1–3-х лет.

Диагностика ЭФ основывалась на наличии общеинфекционных, общемозговых и очаговых неврологических симптомов. Неврологический статус исследовался в объеме стандартного плана обследования для каждого больного по классической схеме с оценкой уровня сознания, состояния двигательной и чувствительной сфер, черепно-мозговой иннервации, координации движений, речевых и корковых функций, общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов. Степень нарушения сознания оценивали по детской шкале ком Глазго (1974 г. в модификации) в баллах, где 15 баллов — ясное сознание, 13–14 баллов — оглушение, 9–12 баллов — сопор, 4–8 баллов — кома, 3 балла — глубокая кома (смерть мозга). Степень тяжести ЭФ определялась с учетом выраженности менингеальных знаков, общемозговой симптоматики, общеинфекционного синдрома, очаговой симптоматики, а также наличия/отсутствия осложнений острого периода (отек головного мозга,

дислокационный синдром, мозговая кома, полиорганная недостаточность, судорожный статус). Крайне-тяжелая степень тяжести определялась при наличии осложнений, требующих интенсивной терапии в условиях отделения реанимации с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), тяжелая степень определялась при отсутствии осложнений, требующих интенсивной терапии в условиях отделения реанимации с применением ИВЛ. Характер течения ЭФ оценивался с учетом исходов заболевания. Наличие в исходе легкого неврологического дефицита в виде астеноневротического синдрома, легких пирамидных и экстрапирамидных расстройств определялось как благоприятное течение. Наличие в исходе грубой или умеренной пирамидной симптоматики (парезы/параличи) и/или выраженной энцефалопатии оценивалось как неблагоприятное течение.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Этиологическая верификация заболевания включала выявление маркеров инфекционных возбудителей с применением прямых — полимеразная цепная реакция, метод иммуноцитохимии (ПЦР, ИЦХ), и непрямых — иммуноферментный анализ (ИФА) диагностических тестов. Исследование по детекции нуклеиновых кислот группы герпесвирусов (1, 2, 3, 4, 5, 6 типов), энтеровирусов, парвовируса В19 выполнялось в лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Выявление и количественное определение ДНК герпесвирусов, парвовируса В19 и РНК энтеровирусов в клиническом материале (кровь и/или ЦСЖ) осуществлялось с использованием набора реагентов для проведения полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени" фирмы Интерлабсервис (Россия).

Серологические методы включали ИФА с определением ИГ G и ИГ M к герпесвирусам, парвовирусу В19 и *V. burgdorferi* s. l., вирусу клещевого энцефалита; диагностика осуществлялась в вирусологической лаборатории отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ

ДНКЦИБ ФМБА России. Выявление в сыворотке крови антител ИГ М и ИГ G классов к герпесвирусам, вирусу клещевого энцефалита и *V. burgdorferi* s. l. проводили с использованием наборов производства ЗАО “Вектор-Бест” (г. Новосибирск), а к парвовирусу В19 — наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Германия).

Иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток ЦСЖ на группу герпесвирусов 1–6 типов проводилось в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Выявление экспрессии антигенов вирусов герпеса осуществлялось иммуноцитохимическим методом в предварительно фиксированных 70 % этанолом цитологических препаратах, приготовленных из клеточного материала, полученного из ЦСЖ и лейкоцитарной взвеси. Иммуноцитохимические исследования выполнялись с использованием моноклональных мышиных антител к pp65 ЦМВ (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/200), к LMP ВЭБ (Thermo, США, в разведении 1/50), к ВВЗ (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/50), к ВГЧ-6 типа (Chemicon, США, в разведении 1/50), поликлональных кроличьих антител к ВПГ (DBS, США, RTU) и полимерной иммуногисто-химической системы LabVision Quanto (Thermo, USA).

Обнаружение ДНК/РНК (ПЦР) или антигенов (ИЦХ) возбудителя в ЦСЖ являлось основанием для подтверждения его этиологического значения в развитии органического поражения ЦНС при ЭФ. Этиологически значимый фактор развития ЭФ устанавливался также при выявлении в сыворотке крови методом ИФА ИГ М или низкоавидных ИГ G. При выявлении ДНК/РНК (ПЦР) возбудителей в крови при отрицательном исследовании ЦСЖ на данный возбудитель, результаты расценивались как сопутствующая инфекция.

Проводилось исследование клинического и биохимического анализа крови, стандартное исследование ЦСЖ (общий белок, цитоз). Общий белок ЦСЖ определяли с использованием красителя пирогаллоловый красный (Вектор-Бест, Россия), цитоз – после окраски мазка реактивом Самсона (ЭКОлаб-Клиника-СМЖ, Россия).

Исследование уровня метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови и ЦСЖ проводилось всем пациентам однократно не позднее 3 суток от появления очаговой неврологической симптоматики методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с использованием тест-системы Vitamin D total фирмы Roche Diagnostics (Германия) на анализаторе Cobas 6000 в лаборатории ООО «НПФ «ХЕЛИКС». Оценка обеспеченности в сыворотке крови проводилась согласно критериям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы и коррекции» (2018г.): дефицит витамина D определялся при уровне метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, при этом выраженный дефицит соответствовал уровню менее 10 нг/мл, недостаточность — 21–29 нг/мл, адекватный уровень — 30–50 нг/мл у детей независимо от возраста [39]. Оценка результатов в ЦСЖ проводилась аналогично. Показатели сравнивались с показателями группы сравнения.

Исследование распределения генотипов и аллелей BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени и анализом кривых плавления (качественный анализ) с последующим применением эндонуклеаз рестрикции с использованием тест-системы «Генетика метаболизма кальция» фирмы НПФ «ДНК-Технология» (Россия) в лаборатории ООО «НПФ «ХЕЛИКС».

Определение уровня нейроспецифических белков (основной белок миелина (ОБМ), белок S100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), нейрон-специфической енолазы (NSE) в сыворотке крови и ЦСЖ проводилось методом иммуноферментного анализа в лаборатории отдела клинической — лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Для определения уровня ОБМ в ЦСЖ использовали наборы реагентов фирмы Diagnostic systems laboratories (США). Определение уровня белка S100 (S100A1B и S100BB) и NSE в ЦСЖ и сыворотке крови проводилось с использованием тест-системы фирмы Fujirebio Diagnostics, Inc. (Швеция). Уровень GFAP в ЦСЖ и сыворотке крови определялся с использованием тест-системы фирмы BioVendor Laboratory Medicine, Inc. (Чехия). Измерение уровней НСБ проведено на иммуноферментном анализаторе Sunrise (TECAN, Австрия).

Показатели уровня НСБ в сыворотке крови и ЦСЖ сравнивали с показателями группы сравнения.

Все исследования проводились на стандартном оборудовании в соответствии с рекомендациями производителей реагентов.

2.2.3 Методы нейровизуализационной диагностики

Для исследования локализации и распространенности поражения ЦНС использовались методы нейровизуализации — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга выполнялась при поступлении в стационар в первые 7 суток от начала заболевания с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1, T2, FLAIR) и внутривенным контрастным усилением препаратами гадолиний или магневист в дозе 0,2 мг/кг проводилась на сверхвысокопольных томографах General Electric 1,5 Тесла на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и General Electric Discovery MR750W 3,0 Тесла на базе отделения МРТ клиники «Скандинавия» (ООО «АВА-ПЕТЕР»).

2.2.4 Математико-статистические методы обработки данных

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows, Microsoft Excel 2010, SPSS. При нормальном распределении совокупности для описания групп указывалось среднее значение со стандартным отклонением, для выборок, отклоняющихся от нормального распределения, указывалась медиана и интерквартильный размах (25 %–75 %). Для сравнения количественных признаков применялись критерий Стьюдента, тест Манн-Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -Пирсона и точного метода Фишера. Сравнение трех и более групп количественных признаков проводилось с применением параметрических (дисперсионный анализ ANOVA) и непараметрических (Kruskall-Wallis ANOVA тест) критериев. Статистически

достоверными считались различия при величине $p < 0,05$, высоко достоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Применялся корреляционный анализ (критерии Пирсона и Спирмена). Связь между явлениями расценивали как сильную при значении $r \geq 0,7$; умеренную при $r = 0,69-0,31$; слабую при $r \leq 0,3$. Для выявления вероятности наступления крайне тяжелого течения ЭФ в зависимости от наличия фактора риска (носительство аллеля G) рассчитывали относительный риск (RR). Как отсутствие ассоциации рассматривали $RR = 1$, как положительную ассоциацию — $RR > 1$, а $RR < 1$ — как отрицательную ассоциацию. Доверительный интервал (ДИ) представлял собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находилось ожидаемое значение RR.

Разработку модели прогнозирования неблагоприятного течения ЭФ осуществляли с помощью дискриминантного анализа статистического пакета Statistica for Windows, на основании выявленных признаков, значимо влияющих на отнесение конкретного пациента к одной из классификационных групп, вычисления коэффициентов для этих признаков с целью последующего прогнозирования вероятности неблагоприятного течения энцефалитов у детей. Анализ диагностической значимости уровней нейроспецифических белков и метаболита витамина D 25(OH)D проводился с использованием ROC-анализа пакета по статистической обработке данных SPSS. Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности, 95 % доверительного интервала (ДИ). Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC $> 0,8$) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЭНЦЕФАЛИТАМИ

3.1 Клиническая характеристика детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания

Анализ анамнеза и клинической симптоматики, а также наличие или отсутствие осложнений, требующих интенсивной терапии с применением ИВЛ в острый период у 58 детей с ЭФ, позволил установить, что крайне тяжелая степень тяжести заболевания имела место у 21 % (n = 12) детей. Среди заболевших преобладали дети 3–6 лет (n = 27; 47 %), при этом у 18,5 % (n = 5) из них имела место крайне тяжелая степень тяжести ЭФ (Таблица 3).

Таблица 3 — Возрастная структура и характеристика больных с энцефалитами в зависимости от степени тяжести (n/%)

Степень тяжести энцефалита	Возраст детей с энцефалитами									
	3–6 лет		7–10 лет		11–14 лет		15–17 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Крайне тяжелая	5	18,5	2	17	4	40	1	11	12	21
Тяжелая	22	81,5	10	83	6	60	8	89	46	79
ИТОГО	27	47	12	21	10	17	9	15	58	100

В ходе проведенного анализа раннего анамнеза жизни неблагоприятные факторы антенатального, интранатального и постнатального периодов были выявлены у 67,6 % детей с ЭФ, при этом наиболее часто в анамнезе у матерей имели место невынашивание беременности/аборт и низкие баллы по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (Таблица 4).

Таблица 4 — Характеристика неблагоприятных факторов раннего анамнеза жизни у детей с энцефалитами (n = 58)

Факторы	Энцефалиты (n = 58)	Группа сравнения (n = 25)
Выкидыши/аборты, n (%)	24 (41,4)	5 (18,5)
Угрозы прерывания, n (%)	14 (24)	6 (22,2)
Гестоз, n (%)	6 (10)	2 (7,4)
Недоношенность, n (%)	2 (3,4)	1 (3,7)
Кесарево сечение, n (%)	7 (12)	3 (11,1)
Искусственное вскармливание, n (%)	9 (15,5)	7 (25,9)
ЗВУР, n (%)	3 (5,2)	3 (11,1)
Крупный плод, n (%)	7 (12)	3 (11,1)
Апгар ≤ 7 баллов на 1 мин, n (%)	9 (15,5)	2 (7,4)
Апгар ≤ 7 баллов на 5 мин, n (%)	1 (1,7)	0 (0)

Примечание. Достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Клиническая картина у детей с ЭФ отличалась высокой частотой общеинфекционного (81 %) и общемозгового (77,6 %) синдромов. Парезы наблюдались у 33 %, а судорожный синдром у 21 % детей с ЭФ. Анализ клинической картины в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что при крайне тяжелой степени тяжести ЭФ достоверно чаще наблюдались парезы (67 %), тазовые нарушения (33 %) и судорожный синдром (67 %), тогда как частота мозжечковых нарушений (70 %) преобладала при тяжелой степени. Данные о частоте клинических симптомов у детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести представлены в Таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика клинических симптомов у детей с острыми энцефалитами в зависимости от степени тяжести (абс. ч./%)

Симптомы	Степень тяжести энцефалита		
	Крайне тяжелая n = 12	Тяжелая n = 46	ВСЕГО n = 58
Общеинфекционные (T ≥ 38°C)	12 / 100	35 / 76	47 / 81
Менингеальная	8 / 67	20 / 43	28 / 48
Общемозговые	9 / 75	36 / 78	45 / 77,6
Мозжечковые	3 / 25*	32 / 70*	35 / 60
Парезы	9 / 75*	11 / 24*	20 / 34
Нарушение чувствительности	3 / 25	11 / 24	14 / 24
Рефлекторные нарушения	3 / 25	19 / 41	22 / 38
Тазовые расстройства	4 / 33*	4 / 9*	8 / 14
Оглушение (13–14 б) ¹	0	3 / 7	3 / 5
Сопор-кома (8–12 б) ¹	12 / 100*	0*	12 / 21
Осложнения:			
Судороги	8 / 67*	4 / 9*	12 / 21
ОГМ	8 / 67*	0*	8 / 14

Примечание ¹ — оценка по детской шкале ком Глазго в баллах, * выявлены достоверные отличия между группами (p < 0,05).

Анализ этиологической структуры позволил установить, что наиболее частыми возбудителями, поражающими ЦНС при ЭФ у детей, являются герпесвирусы (43 %; n = 25) с преобладанием в их структуре ВВЗ (64 %; n = 16) и энтеровирусы (41 %; n = 24). Реже наблюдаются клещевые инфекции (9 %; n =

5) и сочетанная инфекция (5 %; n = 3). Сочетанная инфекция (n = 3) была представлена сочетанием ВПГ1 с ЭВ (n = 1) и боррелий с ЦМВ (n = 1) и ВЭБ (n = 1) (Таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика этиологической структуры энцефалитов у детей в зависимости от степени тяжести (абс.ч./%)

Этиология энцефалита	Степень тяжести энцефалита		
	Крайне тяжелая n = 12	Тяжелая n = 46	ВСЕГО n = 58
Энтеровирусы	3 / 25	21 / 46	24 / 41
Герпесвирусы:	5 / 42	20 / 43	25 / 43
ВВЗ	2 / 40	14 / 70	16 / 64
ВПГ 1	3 / 60	2 / 10	5 / 20
ВЭБ	0	1 / 5	1 / 4
ВГЧ-6	0	3 / 15	3 / 12
Парвовирус В19	1 / 8	0	1 / 2
Инфекции, передаваемые клещами:			
вирус клещевого энцефалита	1 / 8	4 / 9	5 / 9
боррелии	1 / 8	3 / 75	4 / 80
	0	1 / 25	1 / 20
Сочетанная инфекция:	2 / 17	1 / 2	3 / 5
Сопутствующая инфекция	5 / 42	10 / 22	15 / 26

Результаты исследования показали, что средний возраст детей с ЭФ герпесвирусной этиологии составил $6,9 \pm 4,0$ лет, энтеровирусной этиологии $10,1 \pm 4,7$ лет, клещевыми инфекциями $7,6 \pm 5,3$ года, сочетанная этиология наблюдалась у детей 11, 14 и 6 лет, а парвовирусной у ребенка 6 лет.

При проведении сравнительного анализа клинических симптомов выявлено, что у детей с энтеровирусной этиологией ЭФ достоверно чаще имели место парезы и рефлекторные нарушения, тогда как у детей с герпесвирусной этиологией преобладала частота общеинфекционного синдрома и мозжечковых нарушений. При этом следует отметить, что парезы у 83 % (n = 5) детей с ЭФ герпесвирусной этиологии наблюдались в случаях, этиологическим фактором которых являлся ВПГ 1 (Таблица 7).

Таблица 7 — Характеристика клинических симптомов у детей с острыми энцефалитами в зависимости от этиологии заболевания (абс. ч./%)

Симптомы	Этиология энцефалита	
	Герпесвирусы n = 25	Энтеровирусы n = 24
Степень тяжести заболевания:		
крайне тяжелая	5 / 20	3 / 12,5
тяжелая	20 / 80	21 / 87,5
Общеинфекционные (T ≥ 38°C)	22 / 88*	14 / 58*
Общемозговые	18 / 72	18 / 75
Менингеальная	12 / 48	11 / 46
Мозжечковые	20 / 80*	9 / 37,5*
Парезы	6 / 24*	11 / 46*
Нарушение чувствительности	3 / 12	7 / 29
Рефлекторные нарушения	4 / 16*	15 / 62,5*
Тазовые расстройства	2 / 8	5 / 21
Осложнения:		
Судороги	7 / 28	3 / 12,5
ОГМ	4 / 16	2 / 8

Примечание: *достоверные отличия между группами p <0,05.

Благодаря изучению особенностей клинических проявлений ЭФ, в зависимости от типа герпесвируса, установлено, что ветряночные ЭФ в 87,5 % (n = 14) случаев протекали в церебеллярной форме, при этом степень выраженности мозжечковых нарушений была различной. Так, легкая степень мозжечковых нарушений, в клинической картине которых отмечались пошатывание при ходьбе и небольшая интенция в руках, наблюдалась у 36 % (n = 5) детей; средняя выраженность нарушений, характеризующаяся значительным затруднением самостоятельного передвижения, скандированной речью и нистагмом, имела место у 36 % (n = 5) детей. Тяжелая степень атаксии, при которой ребенок не мог самостоятельно стоять и сидеть, с выраженным тремором в конечностях и туловище при попытке движения, скандированной речью и горизонтальным нистагмом, наблюдалась у 28 % (n = 4) детей. У детей с церебральной формой заболевания (12,5 %; n = 2) имело место глубокое нарушение сознания до уровня комы на фоне нарастающего отека головного мозга, а у 1-го ребенка наблюдалось развитие судорожного статуса. Парезы при ветряночных ЭФ не выявлялись.

Тогда как особенностью клинических проявлений герпетических ЭФ (n = 5) в дебюте заболевания на фоне выраженного общеинфекционного синдрома в 60 % (n = 3) случаев являлось прогрессирующее нарушение сознания до уровня комы на фоне отека головного мозга, судорожный синдром наблюдался в 80 % случаев (n = 4) и в 100 % случаев у детей развивались тяжелые пирамидные нарушения (парезы).

В клинической картине детей с ЭФ, этиологией которых являлся вирус клещевого энцефалита (n = 4), в 100 % случаев наблюдался общемозговой синдром, в 75 % мозжечковые нарушения, тогда как общеинфекционный, менингеальный синдромы и нарушение чувствительности наблюдались в половине случаев (50 %), а парезы имели место у 1-го пациента (25 %). Судорожный синдром и отек головного мозга у детей с клещевым вирусным ЭФ не наблюдались. У ребенка с ЭФ боррелиозной этиологии наблюдались общеинфекционный, общемозговой, менингеальный синдромы, мозжечковые

нарушения и судорожный синдром. Парезы при ЭФ боррелиозной этиологии не выявлялись.

У ребенка с ЭФ парвовирусной этиологии отмечалось крайне тяжелое течение заболевания, сопровождающееся выраженным общеинфекционным и общемозговым синдромами с последующим нарушением сознания до уровня комы, осложненное отеком головного мозга.

У детей с ЭФ сочетанной этиологии ($n = 3$) в 2-х случаях имела место крайне тяжелая степень тяжести заболевания, сопровождающаяся нарушением сознания до уровня сопор-кома, выраженным общеинфекционным и общемозговым синдромами, парезами (тетрапарез). При этом у пациента с сочетанной энтеровирусной и герпетической инфекцией наблюдалось осложнение в виде судорожного синдрома и отека головного мозга. А у пациента с сочетанной вирусно-бактериальной этиологией (боррелии и ЦМВ) наблюдались нарушение функций тазовых органов и нарушение чувствительности. В одном случае сочетанной вирусно-бактериальной этиологии ЭФ (боррелии и ВЭБ) имела место тяжелая степень тяжести заболевания, в клинической картине при этом наблюдались выраженные общемозговой и менингеальный синдромы, а также мозжечковые и рефлекторные нарушения, нарушения чувствительности.

У 26 % ($n = 15$) детей с ЭФ имела место сопутствующая инфекция, связь которой с поражением ЦНС доказана не была. У всех детей сопутствующая инфекция была представлена герпесвирусной инфекцией: ВЭБ (33 %; $n = 5$), ВГЧ-6 (20 %; $n = 3$), ЦМВ (13 %; $n = 2$), сочетанная герпесвирусная инфекция (27 %; $n = 4$) — ВЭБ и ВГЧ-6 ($n = 2$), ВЭБ и ЦМВ ($n = 1$), ЦМВ и ВПГ1 ($n = 1$), ВЭБ и ВПГ1 ($n = 1$). При этом установлено, что у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ сопутствующая инфекция наблюдалась несколько чаще, чем при тяжелой степени ($p > 0,05$). Анализ клинической картины заболевания у детей с ЭФ, имевшим сопутствующую инфекцию, показал достоверно более высокую частоту общеинфекционного синдрома, в то время как значимых отличий в

очаговой симптоматике и развитии осложнений ЭФ выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8 — Характеристика клинических симптомов у детей с острыми энцефалитами в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей инфекции (абс. ч./%)

Симптомы	Сопутствующая инфекция при энцефалитах	
	Выявлена n = 15	Не выявлена n = 43
Степень тяжести заболевания:		
крайне тяжелая	5 / 33	7 / 16
тяжелая	10 / 67	36 / 84
Общеинфекционные ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$)	14 / 93*	29 / 67*
Общемозговые	13 / 87	32 / 74
Менингеальная	8 / 53	19 / 44
Мозжечковые	9 / 60	26 / 60
Парезы	4 / 27	15 / 35
Нарушение чувствительности	4 / 27	10 / 23
Рефлекторные нарушения	5 / 33	17 / 40
Тазовые расстройства	4 / 27	4 / 9
Осложнения:		
Судороги	4 / 27	8 / 19
ОГМ	4 / 27	7 / 16

Примечание: *достоверные отличия между группами $p < 0,05$.

В ходе исследования установлено, что ОГМ ($n = 8$) наблюдался при ЭФ ВПГ1 этиологии ($n = 2$), энтеровирусной этиологии ($n = 2$) и ВВЗ этиологии ($n = 2$), а также по одному случаю при парвовирусной этиологии ($n = 1$) и при ЭФ сочетанной вирусной этиологии (ЭВ и ВПГ1; $n = 1$), при этом у 4-х детей с ОГМ (50 %) имела место сопутствующая герпесвирусная инфекция. Этиологическая структура острых ЭФ у детей, осложненных судорожным синдромом ($n = 11$) была представлена ВПГ1 ($n = 3$), ЭВ ($n = 3$), ВВЗ ($n = 3$), боррелиями ($n = 1$) и сочетанной вирусной инфекцией (ЭВ и ВПГ1), при этом у 3-х детей (27 %) имела место сопутствующая герпесвирусная инфекция.

Согласно результатам лучевого обследования детей с ЭФ, очаговое поражение ЦНС по данным МРТ было выявлено в 65,5 % ($n = 38$) случаев. При этом у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ частота многоочагового (более 10 очагов и диффузное) поражения ЦНС была достоверно выше, чем у детей с тяжелой степенью тяжести заболевания ($p < 0,05$). Сравнительная оценка локализации поражения ЦНС у детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести показала, что повреждение серого вещества коры головного мозга достоверно чаще выявляется при крайне тяжелой степени тяжести заболевания. Характеристика частоты и объема очагового поражения у детей с ЭФ представлена в Таблице 9.

Таблица 9 — Характеристика очагов измененного сигнала на МРТ головного мозга при энцефалитах у детей в зависимости от степени тяжести (абсч. / %)

Количество очагов и локализация очагов	Степень тяжести энцефалита		Всего $n = 58$
	Крайне тяжелая $n = 12$	Тяжелая $n = 46$	
1	2	3	4
Наличие очагов	9 / 75	29 / 63	38 / 65,5

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Количество очагов			
до 5 очагов	0	6 / 21	6 / 16
от 6 до 9 очагов	0	7 / 24	7 / 18
Многоочаговое поражение:	9 / 100*	16 / 55*	25 / 66
10 и более очагов	7 / 78	16 / 100	23 / 92
диффузное поражение	2 / 22	0	2 / 8
Локализация очагов			
Мозолистое тело	2 / 22	1	2 / 5
Базальные ганглии	0	5 / 16,7	3 / 8
Серое вещество коры	6 / 66,7*	7 / 22,2*	10 / 26
Субкортикальные отделы	1 / 16,7	10 / 28	6 / 16
Перивентрикулярные отделы	0	11 / 22,2	4 / 10,5
Ствол и мозжечок	3 / 33,3	14 / 55,6	13 / 34
Спинальный мозг	5 / 56	11 / 39	12 / 31,6

Примечание: *достоверные отличия между группами $p < 0,05$.

Согласно результатам исследования, у детей с ЭФ энтеровирусной этиологии достоверно чаще (87,5 %; $n = 21$), чем при ЭФ герпесвирусной этиологии (53 %; $n = 9$) по данным методов нейровизуализации выявляется очаговое поражение ЦНС ($p < 0,05$), при этом, наряду с поражением головного мозга, с одинаковой частотой при указанной этиологии выявляется поражение спинного мозга (43 % и 44 %). Однако при герпесвирусной этиологии заболевания достоверно чаще имеет место многоочаговое поражение ЦНС (89 %; $n = 8$), чем при энтеровирусной этиологии (53 %; $n = 11$; $p = 0,04$). Установлено, что многоочаговое поражение ЦНС при герпесвирусной этиологии заболевания в 62,5 % ($n = 5$) случаев обусловлено ВПГ 1, а в 37,5 % ($n = 3$) случаев

ВГЧ-6, ВЭБ и ВВЗ. При сочетанной этиологии ЭФ у ребенка с сочетанной вирусной инфекцией (энтеровирус и ВПГ1) имело место диффузное поражение тканей головного мозга и более 10 очагов у ребенка с сочетанной бактериально-вирусной инфекцией (боррелии и ЦМВ), тогда как у ребенка с ЭФ, вызванным боррелиями и ВЭБ, наблюдалось мелкоочаговое поражение головного мозга. При клещевом вирусном ЭФ многоочаговое поражение ЦНС наблюдалось у 50 % детей. А у ребенка с ЭВ парвовирусной этиологии по данным МРТ было выявлено более 10 очагов в головном мозге.

Наблюдение детей в катамнестическом периоде позволило установить, что в 34 % ($n = 20$) случаев ЭФ наблюдалось неблагоприятное течение, при этом у детей с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания тяжелый неврологический дефицит наблюдался достоверно чаще (83 %; $n = 10$), чем при тяжелой (22 %, $n = 10$). При этом у детей с ЭФ, этиологией которых являлся ВПГ1 ($n = 5$) неблагоприятное течение заболевания наблюдалось в 100 % случаев, ВВЗ ($n = 16$) — в 6 % ($n = 1$), вирус клещевого энцефалита ($n = 4$) — в 25 % ($n = 1$), при энтеровирусной этиологии ($n = 24$) — в 37,5 % ($n = 9$), сочетанной этиологии (боррелии и ЦМВ, ЭВ и ВПГ1; $n = 3$) — 67 %. Также неблагоприятное течение ЭФ имело место у 1-го ребенка с ЭФ ВЭБ этиологии и 1-го — ВГЧ-6 этиологии. При ЭФ парвовирусной ($n = 1$) и боррелиозной ($n = 1$) этиологии наблюдалось благоприятное течение заболевания. Установлено, что сопутствующая инфекция у детей с неблагоприятным течением наблюдалась у 16 % ($n = 3$) детей, а у детей с благоприятным — у 31 % ($n = 12$; $p > 0,05$).

Таким образом, благодаря изучению клинических особенностей ЭФ у детей, установлено, что ЭФ в 47 % случаев имеют место у детей 3–6 лет, с развитием крайне тяжелого течения в 21 % случаев и неблагоприятным течением в 33 % случаев, при этом в 41 % случаев этиологическим фактором были энтеровирусы и в 43 % — герпесвирусы.

3.2 Лабораторная характеристика у детей с энцефалитами

3.2.1 Клиническое и биохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости при энцефалитах у детей в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания

При анализе показателей стандартного клинического анализа крови у детей в зависимости от степени тяжести ЭФ установлено, что при крайне тяжелой степени тяжести заболевания уровень нейтрофилов в крови достоверно выше — $9,2 \pm 3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, тогда как уровень лимфоцитов достоверно ниже — $1,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, чем у детей с тяжелой степенью тяжести ЭФ ($6,4 \pm 3,5 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$ и $2,8 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$, соответственно) (Таблица 10).

Таблица 10 — Характеристика показателей клинического анализа крови у детей с энцефалитами в зависимости от степени тяжести ($M \pm \sigma$)

Показатели	Степень тяжести энцефалита		р	Все энцефалиты n = 58	Группа сравнения n = 25	р
	крайне тяжелая n = 12	тяжелая n = 46				
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$11,0 \pm 4,1$	$9,8 \pm 3,8$	$> 0,05$	$10,0 \pm 3,8$	$10,6 \pm 4,1$	$> 0,05$
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	$4,6 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,4$	$> 0,05$	$4,6 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,3$	$> 0,05$
Гемоглобин (г/л)	126 ± 6	130 ± 9	$> 0,05$	129 ± 9	$127 \pm 7,1$	$> 0,05$
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	409 ± 156	336 ± 101	$> 0,05$	347 ± 113	298 ± 104	$> 0,05$

1	2	3	4	5	6	7
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	$9,2 \pm 3,9$	$6,4 \pm 3,5$	$< 0,05$	$6,8 \pm 3,7$	$7,3 \pm 4,2$	$> 0,05$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$1,4 \pm 1,2$	$2,8 \pm 1,2$	$< 0,01$	$2,6 \pm 1,3$	$2,4 \pm 2,3$	$> 0,05$
СОЭ (мм/ч)	$18,5 \pm 9,5$	$13,7 \pm 8,9$	$> 0,05$	$14,4 \pm 9,1$	$15,2 \pm 7,4$	$> 0,05$

При оценке показателей клинического анализа крови у детей в зависимости от характера течения ЭФ установлено, что показатели в группе детей с неблагоприятными исходами заболевания значимо не отличались от показателей группы с благоприятным течением (Таблица 11).

Таблица 11 — Характеристика показателей клинического анализа крови у детей с энцефалитами в зависимости от характера течения ($M \pm \sigma$)

Показатели крови	Характер течения энцефалита	
	Неблагоприятное течение n = 19	Благоприятное течение n = 39
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$10,4 \pm 4,4$	$9,8 \pm 3,5$
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	$4,7 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,3$
Гемоглобин (г/л)	131 ± 11	129 ± 7
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	350 ± 116	346 ± 112
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	$7,5 \pm 4,0$	$6,4 \pm 3,6$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$2,2 \pm 1,1$	$2,8 \pm 1,4$
СОЭ (мм/ч)	$13,6 \pm 9,1$	$16,3 \pm 9,1$

Примечание: достоверные отличия между группами не выявлены ($p > 0,05$).

При стандартном клиническом исследовании ЦСЖ у детей с ЭФ был выявлен значительный разброс показателей, при этом у детей с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания отмечалась тенденция к увеличению уровня общего белка в ЦСЖ. Повышение концентрации общего белка в ЦСЖ наблюдалось у 31 % (n = 18), а повышение цитоза у 53 % (n = 31) детей с ЭФ (Таблица 12).

Таблица 12 — Характеристика плеоцитоза и общего белка в ЦСЖ у детей с энцефалитами в зависимости от степени тяжести (Me (Q₂₅–Q₇₅))

Показатели	Степень тяжести энцефалита		p	Все энцефалиты n = 58	Группа сравнения n = 25	p
	крайне тяжелая n = 12	тяжелая n = 46				
Цитоз (кл/мкл)	15 (4–71)	29 (9–133)	> 0,05	23 (8,5–98)	4 (3–6)	< 0,001
Мононуклеары (кл/мкл)	8 (3–16)	9 (2–82)	> 0,05	8 (2,5–54)	3,8 (2,0–5,5)	< 0,01
Нейтрофилы (кл/мкл)	5 (1–7)	14 (4–53)	> 0,05	11,5 (3,0–49,5)	1,4 (0–1,5)	< 0,001
Белок (г/л)	0,54 (0,24–0,85)	0,27 (0,19–0,44)	> 0,05	0,29 (0,19–0,53)	0,21 (0,13–0,26)	< 0,05

В ходе анализа показателей стандартного клинического исследования ЦСЖ у детей с ЭФ в зависимости от этиологии выявлено, что при герпесвирусных ЭФ имел место наибольший разброс показателей цитоза с преобладанием числа мононуклеаров, тогда как при энтеровирусных ЭФ наблюдался меньший разброс показателей цитоза с преобладанием числа

нейтрофилов, однако достоверных отличий в группах выявлено не было (Таблица 13).

Таблица 13 — Характеристика цитоза и общего белка в ЦСЖ у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии заболевания (Me (Q₂₅–Q₇₅))

Показатели	Этиология энцефалита		p
	Герпесвирусы n = 25	Энтеровирусы n = 24	
Цитоз (кл/ мкл)	45 (9–133)	18 (8–93)	>0,05
Мононуклеары (кл/ мкл)	19 (5–86)	6 (2–25)	>0,05
Нейтрофилы (кл/мкл)	8 (1–53)	12 (4–42)	>0,05
Белок (г/л)	0,24 (0,20–0,38)	0,30 (0,20–0,50)	>0,05

У детей с ЭФ, вызванными вирусом клещевого энцефалита (n = 4), повышение цитоза имело место у 2-х пациентов — 34 и 368 кл/мкл, с преобладанием в обоих случаях нейтрофилов (27 и 239 кл/мкл), уровень общего белка превышал норму также в 2-х случаях заболевания — 0,53 г/л и 2,2 г/л, при этом значительное повышение общего белка ЦСЖ имело место у ребенка с нормальными показателями цитоза.

У ребенка с ЭФ парвовирусной этиологии имело место легкое повышение цитоза до 15 кл/мкл с некоторым преобладанием мононуклеаров (8 кл/мкл) и нормальным содержанием общего белка в ЦСЖ (0,1 г/л).

У детей с сочетанной этиологией заболевания наблюдались следующие показатели стандартного анализа ЦСЖ: у ребенка с сочетанной вирусно-бактериальной этиологией заболевания (боррелии и ЦМВ) отмечался нормоцитоз ЦСЖ (3 кл/мкл) и повышенное содержание общего белка (0,6 г/л), тогда как у ребенка с сочетанной вирусной этиологией (энтеровирус и ВПГ1)

имело место повышение цитоза до 71 кл/мкл с преобладанием нейтрофилов (55 %) и увеличение уровня общего белка до 0,9 г/л в ЦСЖ; а у ребенка с сочетанной вирусно-бактериальной этиологией заболевания (боррелии и ВЭБ) наблюдалось повышение цитоза до 629 кл/мкл с преобладанием мононуклеаров (585 кл/мкл) и значительное повышение общего белка в ЦСЖ до 1,7 г/л.

В ходе анализа стандартного клинического исследования ЦСЖ в зависимости от характера течения ЭФ выявлено, что уровень основного белка в ЦСЖ у детей с неблагоприятными исходами ЭФ был достоверно выше, чем в группе детей с благоприятным течением (Таблица 14).

Таблица 14 — Характеристика цитоза и общего белка в ЦСЖ у детей с энцефалитами в зависимости от характера течения (Me (Q₂₅–Q₇₅))

Показатели	Характер течения энцефалита	
	Неблагоприятное течение n = 19	Благоприятное течение n = 39
Цитоз (кл/ мкл)	62 (8–100)	19 (10–87)
Лимфоциты (кл/ мкл)	7,5 (2–82)	8,5 (3,0–49,0)
Нейтрофилы (кл/мкл)	29 (1–81)	10 (3–20)
Белок (г/л)	0,5 (0,3–0,9)*	0,2 (0,2–0,3)*

Примечание: *достоверные отличия между группами ($p < 0,01$).

Корреляционный анализ, проведенный между показателями стандартного клинического анализа крови и ЦСЖ показал наличие прямой умеренной связи между количеством лейкоцитов крови и величиной цитоза в ЦСЖ ($r = 0,52$; $p < 0,01$), а также между количеством лейкоцитов крови и количеством

мононуклеаров и нейтрофилов в ЦСЖ ($r = 0,48$, $r = 0,43$ соответственно; $p < 0,01$), и умеренные прямые связи между количеством общего белка и величиной цитоза в ЦСЖ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и количеством общего белка и нейтрофилов в ЦСЖ ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Таким образом, в ходе стандартного клинического исследования ЦСЖ у детей с ЭФ был выявлен значительный разброс показателей цитоза и общего белка, при этом не установлено значимых отличий в группах детей с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания, тогда как при неблагоприятном течении ЭФ имел место достоверно более высокий уровень общего белка в ЦСЖ — $0,5$ ($0,3-0,9$) г/л, чем при благоприятном — $0,2$ ($0,2-0,3$) г/л.

3.2.2 Характеристика уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у детей с энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания

В ходе исследования уровня NSE, GFAP, белка S100 и ОБМ в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с ЭФ установлено, что в острый период заболевания имело место достоверное повышение уровня ОБМ в ЦСЖ. При этом у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ уровень ОБМ и белка S100 в ЦСЖ был значимо выше — 30 ($10-30$) нг/мл и 903 ($664-2184$) нг/л, чем у детей с тяжелой степенью — $3,4$ ($2,8-6,7$) нг/мл и 489 ($291-646$) нг/л, соответственно ($p < 0,01$). Достоверных отличий по уровню нейроспецифических белков в сыворотке крови у детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено не было (Таблица 15).

Таблица 15 — Характеристика содержания нейроспецифических белков в ЦСЖ и сыворотке крови больных с энцефалитами в зависимости от степени тяжести

Нейроспецифические белки	Степень тяжести энцефалита				Все энцефалиты		Группа сравнения	
	крайне тяжелая		тяжелая		n = 58		n = 25	
	n	Me (Q25–Q75)	n	Me (Q25–Q75)	n	Me (Q25–Q75)	n	Me (Q25–Q75)
Сыворотка крови								
NSE (мкг/л)	9	4,6 (4,1–9,2)	26	5,3 (3,7–6,9)	35	5,3 (3,7–7,6)	7	5,78 (4,01–7,57)
GFAP нг/мл)	4	0,13 (0,07–0,22)	22	0,10 (0,05–0,16)	26	0,10 (0,06–0,18)	7	0,07 (0,04–0,18)
S100 (нг/л)	5	63 (57–82)	22	49 (27–80)	27	56 (36–80)	7	39 (29–79)
ЦСЖ								
ОБМ (нг/мл)	5	30 (10–30)**, ^o	29	3,4 (2,8–6,7)*, ^o	34	4,8 (3,1–10,0)*	15	2,5 (1,6–3,2)
NSE (мкг/л)	4	8,4 (4,0–10,9)	17	3,8 (3,7–5,6)	21	3,8 (3,7–6,2)	7	4,3 (2,0–6,2)
GFAP нг/мл)	5	1,5 (0,3–13,0)	21	0,4 (0,3–0,5)	26	0,40 (0,31–0,53)	8	0,4 (0,3–0,5)
S100 (нг/л)	5	903 (664–2184) ^o	22	489 (291–646) ^o	27	563 (248–664)	8	553 (400–802)

Примечание: ** достоверные отличия между группой с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ и группой сравнения $p < 0,001$, * достоверные отличия между группой с тяжелой степенью тяжести ЭФ и группой сравнения, а также

между группой ЭФ и группой сравнения $p < 0,01$, ° достоверные отличия между группой с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ и группой с тяжелой $p < 0,01$.

Анализ уровня НСБ у детей в зависимости от этиологии заболевания не показал значимых отличий в группах. На основании оценки индивидуальных показателей нейроспецифических белков, выявлено, что наиболее высокие значения ОБМ (30 нг/мл), GFAP (13 нг/мл), белка S100 (2184 нг/л) в ЦСЖ и NSE (10,8 мкг/л) в сыворотке крови наблюдались у детей с сочетанной этиологией заболевания (Таблица 16).

Таблица 16 — Характеристика содержания нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови больных с энцефалитами в зависимости от этиологии заболевания

Нейроспецифические белки	Этиология энцефалита							
	Герпесвирусы n = 25		Энтеровирусы n = 24		Вирус клещевого энцефалита n = 4		Сочетанная этиология n = 3	
	n	Me (Q25– Q75)	n	Me (Q25– Q75)	n	Me (Q25– Q75)	n	Me (Q25– Q75)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сыворотка крови								
NSE (мкг/л)	14	4,7 (2,9– 6,9)	15	5,2 (4,1– 8,6)	2	5,6 (5,4– 5,8)	3	3,9 (2,9– 10,8)
GFAP (нг/мл)	10	0,16 (0,04– 0,28)	11	0,10 (0,05– 0,16)	3	0,08 (0,07– 0,14)	2	0,07 (0,06– 0,08)
S100 (нг/л)	11	57 (45– 80)	10	47 (23– 73)	3	42 (27– 120)	3	63 (41– 82)

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЦСЖ								
ОБМ (нг/мл)	11	3,5 (2,3–13,7)	14	5,0 (3,8–6,7)	4	9,0 (4,4–10,8)	3	30 (2,8–30)
NSE (мкг/л)	8	3,7 (3,3–5,9)	7	3,9 (3,8–7,5)	2	2,6 (1,6–3,7)	3	6,1 (2,0–9,2)
GFAP (нг/мл)	7	0,31 (0,20–0,70)	11	0,40 (0,31–0,53)	3	0,40 (0,28–0,52)	3	0,41 (0,33–13,03)
S100 (нг/л)	8	321 (204–700)	11	629 (406–689)	3	370 (224–563)	3	664 (481–2184)

Примечание: достоверные отличия между группами не выявлены ($p > 0,05$).

Благодаря проведенному исследованию установлено, что у детей с неблагоприятными исходами ЭФ уровень ОБМ (12 (4,5–30,0) нг/мл) и GFAP (0,50 (0,40–0,85) нг/мл) в ЦСЖ в острый период заболевания были достоверно выше, а уровень белка S100 (646 (406–883) нг/л) в ЦСЖ имел тенденцию к более высоким значениям, чем у детей с благоприятным течением ($p = 0,1$) (Таблица 17).

Таблица 17 — Характеристика содержания нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови больных с энцефалитами в зависимости от характера течения

Нейроспецифические белки	Характер течения энцефалита			
	Неблагоприятное течение n = 19		Благоприятное течение n = 39	
	n	Me (Q25–Q75)	n	Me (Q25–Q75)
1	2	3	4	5

1	2	3	4	5
Сыворотка крови				
NSE (мкг/л)	13	4,6 (3,7–9,2)	22	5,4 (3,9–6,9)
GFAP (нг/мл)	9	0,16 (0,07–0,19)	17	0,09 (0,05–0,14)
S100 (нг/л)	9	63 (52–82)	18	49 (27–80)
ЦСЖ				
ОБМ (нг/мл)	13	12 (4,5–30,0)*	21	3,5 (2,8–5,6)*
NSE (мкг/л)	6	3,8 (2,2–6,1)	15	3,8 (3,7–7,5)
GFAP (нг/мл)	11	0,50 (0,40–0,85)**	15	0,34 (0,28–0,41)**
S100 (нг/л)	11	646 (406–883)	16	522 (235–646)

Примечание: *достоверные отличия между группами $p < 0,01$;
 **достоверные отличия между группами $p < 0,05$.

В ходе исследования установлено, что у детей с ЭФ уровень ОБМ в ЦСЖ у которых превышал 3,6 нг/мл с высокой долей вероятности имело место неблагоприятное течение заболевания (ROC AUC $0,80 \pm 0,09$, 95 % ДИ 0,63–0,97, чувствительность 92 %, специфичность 57 %), которое также наблюдалось у детей, уровень GFAP в ЦСЖ которых превышал 0,42 нг/мл (ROC AUC $0,77 \pm 0,10$, 95 % ДИ 0,63–0,97, чувствительность 67 %, специфичность 80 %).

Корреляционный анализ показал наличие прямых связей средней силы между уровнем ОБМ и белка S100 в ЦСЖ ($r = 0,59$; $p < 0,01$), белка S100 и NSE в ЦСЖ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), белка S100 и NSE в сыворотке крови ($r = 0,67$; $p < 0,01$). При оценке взаимосвязи между уровнем нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ и стандартными ликворологическими показателями (цитоз и общий белок) у детей с ЭФ, достоверных корреляционных связей выявлено не было.

Таким образом, по результатам исследования установлено, что у детей в острый период ЭФ выявляется повышение уровня ОБМ, GFAP, реже белка S100 в ЦСЖ, что, вероятно, определяет неблагоприятное течение заболевания.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И BSM1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ЭНЦЕФАЛИТАМИ

В ходе проведенного исследования обеспеченности витамином D у пациентов с ЭФ, было установлено, что у всех больных с ЭФ ($n = 58$) имели место дефицит и недостаточность витамина D, при этом уровень метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови составил $14,6 \pm 6,3$ нг/мл, что значительно ниже, чем в группе сравнения — $24,7 \pm 10,4$ нг/мл ($p = 0,0001$). Дефицит витамина D был выявлен в 86 % случаев ($n = 50$), при этом выраженный дефицит составил 29 % ($n = 17$), а недостаточность наблюдалась у 14 % ($n = 8$) детей. Структура обеспеченности витамином D детей с ЭФ представлена на Рисунке 1.

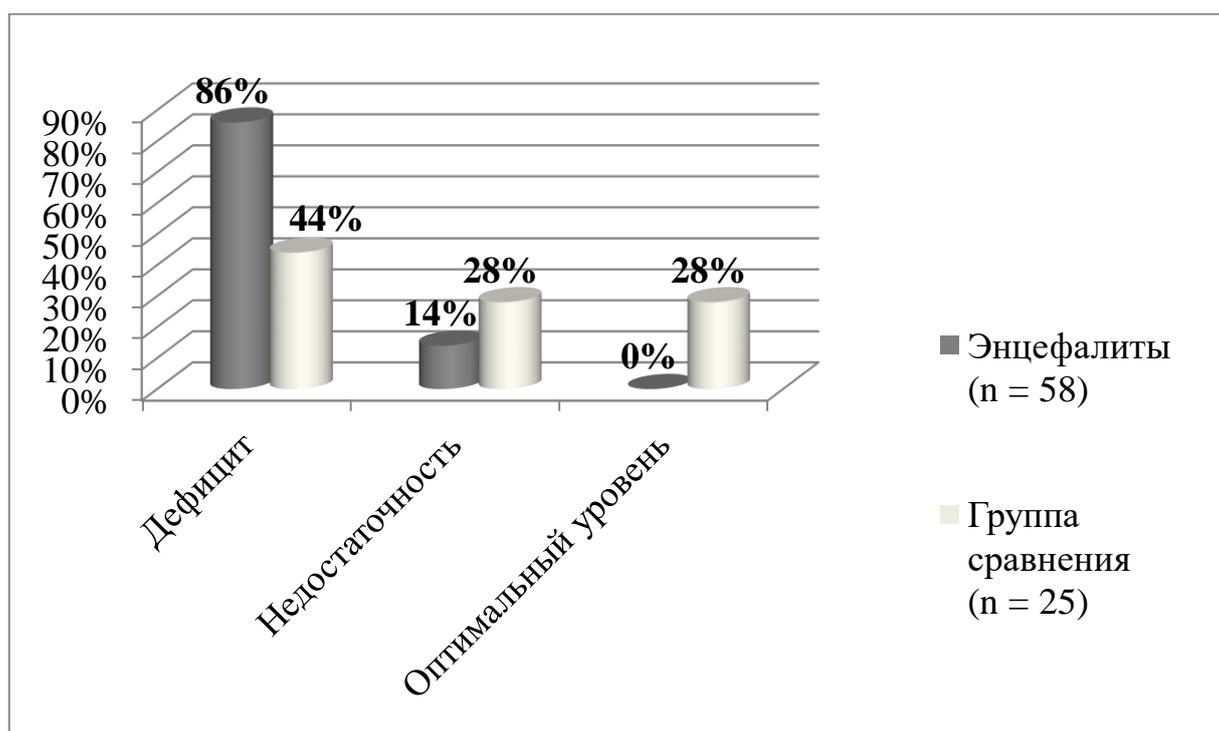


Рисунок 1 — Характеристика обеспеченности витамином D детей с энцефалитами (%)

При сравнительном анализе обеспеченности витамином D детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести было выявлено, что у детей с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания ($n = 12$) уровень 25(OH)D был несколько ниже ($12,3 \pm 4,7$ нг/мл), чем у детей с тяжелой степенью тяжести ЭФ ($n = 46$) — $15,2 \pm 6,6$ нг/мл ($p = 0,16$). При этом установлено, что у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ у во всех случаях имел место дефицит витамина D, при этом в 42 % случаев ($n = 5$) уровень 25(OH)D был ниже 10 нг/мл, в то время как у детей с тяжелой степенью тяжести ЭФ дефицит имел место в 83 % ($n = 38$), при этом выраженный дефицит наблюдался у 26 % детей ($n = 12$), а у 17 % ($n = 8$) была выявлена недостаточность витамина D (Рисунок 2.).

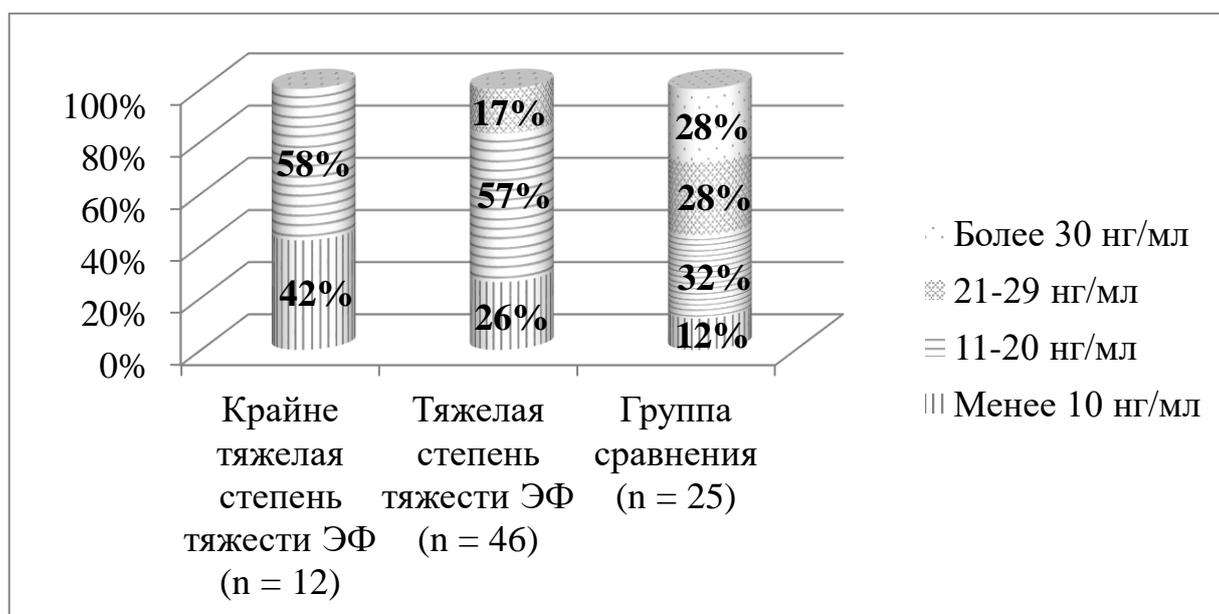


Рисунок 2 — Характеристика уровня 25(OH)D в сыворотке крови детей с энцефалитами в зависимости от степени тяжести энцефалита (нг/мл)

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести энцефалита был значительно ниже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$ и $p = 0,0001$, соответственно).

Анализ обеспеченности витамином D детей с ЭФ в зависимости от этиологии показал, что у детей с герпетическим энцефалитом ($n = 5$) уровень метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови находился в пределах $11,8 \pm 2,3$ нг/мл, при этом во всех случаях имел место дефицит витамина D, а в 40 % ($n = 2$) — выраженный дефицит.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ветряночным ЭФ составил $14,2 \pm 8,4$ нг/мл ($n = 16$), при этом в 75 % ($n = 12$) случаев имел место дефицит витамина D, в 25 % ($n = 4$) — недостаточность. Выраженный дефицит в группе ветряночных ЭФ составил 37 % ($n = 6$).

Оценка уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей с энтеровирусными ЭФ показала также низкую обеспеченность детей витамином D — $15,9 \pm 4,4$ нг/мл ($n = 24$), при этом в 87,5 % наблюдался дефицит витамина D, а в 12,5 % — недостаточность. Выраженный дефицит в этой группе составлял 12,5 % случаев.

Уровень метаболита витамина D у детей с клещевыми ЭФ находился в пределах $12,6 \pm 6,7$ нг/мл ($n = 5$), при этом у 80 % ($n = 4$) детей имел место дефицит, а у 20 % ($n = 1$) — недостаточность витамина D. Выраженный дефицит имел место у 60 % детей с клещевым энцефалитом.

В результате исследования уровня 25(OH)D в ЦСЖ ($n = 22$) детей с ЭФ было выявлено, что, несмотря на низкие значения метаболита в сыворотке крови, уровень 25(OH)D в ЦСЖ у всех обследованных детей с ЭФ оставался стабильно высоким ($34,5 \pm 2,3$ нг/мл), и не имел значимых отличий с группой сравнения — $34,0 \pm 3,4$ нг/мл ($n = 15$, $p > 0,05$), при этом у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ его уровень был в пределах — $35,2 \pm 3,6$ нг/мл ($n = 4$), а в группе с тяжелой — $34,4 \pm 2,0$ нг/мл ($n = 18$; $p > 0,05$).

Благодаря анализу обеспеченности витамином D детей с сочетанной инфекцией, включая активацию персистирующей герпесвирусной инфекции, выявлены более низкие показатели 25(OH)D в сыворотке крови — $13,3 \pm 5,1$ нг/мл ($n = 18$), чем у детей с моноинфекцией — $15,2 \pm 6,8$ нг/мл ($n = 40$; $p > 0,05$), тогда как уровень в ЦСЖ находился в пределах $33,4 \pm 3,2$ нг/мл ($n = 6$) и $35,0 \pm 1,8$ нг/мл ($n = 16$) соответственно ($p > 0,05$).

На основании результатов исследования установлено, что у детей с неблагоприятным течением ЭФ уровень 25(OH)D в сыворотке крови в острый период статистически не отличался от показателей в группе с благоприятным течением заболевания — $14,0 \pm 4,9$ нг/мл и $14,9 \pm 7,1$ нг/мл, соответственно ($p > 0,05$). В то же время уровень 25(OH)D в ЦСЖ у детей с неблагоприятным течением ЭФ был достоверно выше — $36,0 \pm 2,0$ нг/мл ($n = 10$), чем у детей с благоприятным течением — $33,7 \pm 1,9$ нг/мл ($n = 12$; $p < 0,05$).

В ходе исследования BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D было выявлено, что частота носительства аллеля A (AA + AG) преобладала как в группе детей с ЭФ (57 %, $n = 33$), так и в группе сравнения (68 %; $n = 17$; $p > 0,05$), при этом гомозиготное носительство аллеля A (AA) у детей с ЭФ составляло только 10 %, а у детей группы сравнения 24 % ($p > 0,05$). В то же время частота встречаемости аллеля G (GG) в группе детей с ЭФ составила 43 %, что несколько выше, чем в группе сравнения (32,0 %; $p > 0,05$) (Таблица 4.1).

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ЭФ в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что носительство аллеля G (GG) достоверно чаще наблюдалось в группе с крайне тяжелой степенью (75 %; $n = 9$), тогда как в группе с тяжелой — 35 % ($n = 16$; $p < 0,05$). Распространенность генотипов AA и AG оказались выше в группе с тяжелой степенью тяжести заболевания и составила 13 % и 52 %, тогда как в группе с крайне тяжелой степенью генотип AA не встречался, а гетерозиготный генотип AG присутствовал у 25 % ($p > 0,05$) (Таблица 18). Так, у пациентов с носительством аллеля G достоверно повышался риск крайне тяжелой степени тяжести ЭФ (RR = 4 [95 % ДИ: 1,2; 13]).

Таблица 18 — Характеристика частоты встречаемости генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у больных с энцефалитами в зависимости от степени тяжести (абс/%)

Генотип BsmI	Степень тяжести ЭФ		Все ЭФ (n = 58)	Группа сравнения (n = 25)
	Крайне тяжелая (n = 12)	Тяжелая (n = 46)		
AA	0	6/13	6/10	6/24
AG	3/25	24/52	27/47	11/44
GG	9/75	16/35	25/43	8/32

На основании изучения частоты встречаемости BsmI полиморфных генотипов гена рецептора витамина D у детей с ЭФ в зависимости от объема поражения ЦНС по данным МРТ в двух группах: дети с многоочаговым (более 10 очагов) или диффузным поражением структур головного мозга (n = 23) — 1-я группа, дети с объемом поражения до 10 очагов (n = 27) — 2-я группа, не выявлено достоверных отличий. В обеих группах преобладало носительство аллеля А (AA + AG) — 52 % и 59 %, соответственно, при этом частота гомозиготного носительства аллеля G (GG) в 1-й группе наблюдалась несколько чаще (48 %), чем во 2-й группе — 41 % (p > 0,05).

Частота носительства аллеля G BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с неблагоприятным течением ЭФ составила 57 % (n = 12), тогда как у детей с благоприятным — 35 % (p > 0,05), при этом распространенность генотипов AA, AG и GG в группе детей с неблагоприятным течением заболевания составила — 0 %, 43 % и 57 %, соответственно, тогда как у детей с благоприятным — 16 %, 49 % и 35 %, соответственно (p > 0,05).

Таким образом, в ходе исследования выявлена взаимосвязь между гомозиготным носительством аллеля G и крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ у детей, при этом уровень метаболита витамина D 25(OH)D в группе детей с

носителем аллеля А достоверно не отличалось от уровня в группе носителей аллеля G — $14,9 \pm 6,4$ нг/мл и $14,2 \pm 6,3$ нг/мл, соответственно ($p > 0,05$).

Для выявления возможных взаимосвязей между уровнем 25(OH)D и нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ и стандартными показателями ЦСЖ (цитоз, общий белок) у детей с ЭФ был проведен корреляционный анализ. Результат анализа показал наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между уровнем 25(OH)D в ЦСЖ и NSE в сыворотке крови ($r = - 0,56$; $p < 0,05$), тогда как связей между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и НСБ в ЦСЖ и сыворотке крови, а также между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и ЦСЖ и показателями плеоцитоза и общего белка в ЦСЖ выявлено не было.

Вышеизложенное подтверждают следующие клинические наблюдения:

Пациент С. 6 лет. Ребенок поступил на отделение с жалобами на гипертермию до 39 °С, головную боль, повторную рвоту, боли в животе, шаткость походки. Из анамнеза заболевания известно, что болеет 3-и сутки, когда появились повышение температуры тела до $37,5$ °С, гипертермия 39 °С, головная боль, боли в спине. Объективно при поступлении сознание: ясное. Менингеальные знаки резко положительные. Мышечный тонус в конечностях физиологический. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Глубокие рефлексы высокие, D = S. Функции тазовых органов: не нарушены. Выраженная статическая и динамическая атаксия. Анамнез жизни: ребёнок от 3-й беременности, 2-х родов. Течение беременности физиологическое. Роды срочные на 40 неделе; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 4550 гр., длина тела при рождении 68 см. Выписана на 5-е сутки. Физическое и нервно-психическое развитие на 1-м году жизни по возрасту. Грудное вскармливание до 1 месяца жизни. Профилактические прививки по возрасту. При обследовании: анализ ЦСЖ: цитоз 97 клеток в мкл (мононуклеары 57 %, нейтрофилы 43 %), белок 0,41 г/л. 25(OH)D в сыворотке крови 22,3 нг/мл (недостаточность), генотип BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D — AG, ОБМ в ЦСЖ 30 нг/мл, GFAP в ЦСЖ 0,427 нг/мл, GFAP в сыворотке крови 0,156 нг/мл, белок S100 в ЦСЖ 348 нг/л, белок S100 в сыворотке крови 84 нг/л. ПЦР ЦСЖ энтеровирус — положительно. Получал комплексную противовирусную,

патогенетическую и симптоматическую терапию, ФТЛ. На фоне терапии отмечена положительная динамика, нормализация температуры к 5-м суткам, частичный регресс неврологической симптоматики к 19-м суткам. Выписан с диагнозом: А 85.0 Острый менингоэнцефалит энтеровирусной этиологии, тяжелое течение. При выписке легкий тремор в конечностях. При наблюдении в течение 1-го года полный регресс неврологической симптоматики. Таким образом, на основании данных лабораторного исследования пациента в ранний период заболевания, а именно значительное повышение уровня ОБМ в ЦСЖ и умеренное повышение уровня GFAP в сыворотке крови можно было предположить неблагоприятное течение заболевания. В то же время уровень метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови пациента был выше 20 нг/мл (недостаточность), что было выше, чем в группе в целом и могло оказать положительное влияние на течение заболевания. Также, не исключено, что носительство аллеля А могло иметь значение в благоприятном течении ЭФ у данного ребенка на фоне комплексной терапии.

Пациент Г. 10 лет. Поступила на отделение с жалобами на слабость в ногах. Из анамнеза заболевания известно, что болеет 4-е сутки, когда появилась слабость в ногах при подъеме по лестнице, через 4 дня, эпизод ОКИ (повышение температуры, жидкий стул, рвота), после чего жалобы на слабость в ногах усилились. Объективно при поступлении сознание: ясное; реакция на окружающее негативная, в контакт не вступает, не разговаривает, команды не выполняет. Менингеальные знаки отрицательные. Мышечный тонус в конечностях: смешанный тетрапарез, грубее в ногах. Мышечная сила в конечностях: в дистальных отделах рук до 2 баллов, в ногах плегия. Глубокие рефлексы: с бицепсов: D > S; коленные: D > S; клонусы стоп больше справа. Брюшные рефлексы: не вызываются. Функции тазовых органов: задержка мочи и стула. Не садится, не ходит. Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от 1-й беременности, 1-х родов. Течение беременности с осложнениями на фоне токсикоза, анемии, маловодия, обострения хронического пиелонефрита. Роды срочные на 39 неделе; оценка по шкале Апгар 5/7 баллов, масса тела при рождении 3200 гр., длина тела при рождении 52 см. Выписана на 6 сутки.

Физическое и нервно-психическое развитие на 1-м году по возрасту. Профилактические прививки по возрасту. При обследовании: анализ ЦСЖ — цитоз 1 клетка в мкл (мононуклеары 67 %, нейтрофилы 33 %), белок 0,6 г/л. 25(ОН)D в сыворотке крови 17,49 нг/мл, 25(ОН)D в ЦСЖ 39,73 нг/мл, генотип VsmI полиморфизма гена рецептора витамина D — GG, ОБМ 30 нг/мл, GFAP в сыворотке крови 0,083 нг/мл, GFAP в ЦСЖ 13,03 нг/мл, белок S100 в сыворотке крови 63 нг/л, белок S100 в ЦСЖ 2184 нг/л. ПЦР крови — ВЭБ и ЦМВ положительно. ПЦР ЦСЖ ВПГ 1,2; VZV, ВЭБ, ВГ6, парвовирус В19, клещевые инфекции — отрицательно; ЦМВ — положительно. В ИФА в крови — ИГ М и G к ЦМВ, ИГ G VCA и NA к ВЭБ, ИГ М и G к боррелиям положительно. МРТ головного и спинного мозга — многоочаговое поражение продолговатого и спинного мозга с тенденцией к кистозной трансформации. Получала комплексную антибактериальную, противовирусную, патогенетическую и симптоматическую терапию, ФТЛ. На фоне терапии медленная положительная динамика, сохранялся смешанный тетрапарез. Мышечная сила в конечностях: в дистальных отделах рук увеличилась до 3 баллов, в дистальных отделах ног до 2 баллов. Садилась с поддержкой, сидела с поддержкой. Не вставала. Не ходила. Несколько улучшилась чувствительность в нижних конечностях. Выписана с диагнозом: Сочетанная вирусно-бактериальная инфекция (боррелиоз, ЦМВ) с поражением ЦНС: острый энцефаломиелит Сопутствующий диагноз: Персистирующая герпесвирусная инфекция ВЭБ этиологии, обострение. Исход: Спастический тетрапарез. При наблюдении в течение 1-го года сохранялся смешанный тетрапарез, наблюдалась медленная слабоположительная динамика в виде увеличения силы в верхних конечностях до 3–4 баллов, в нижних конечностях до 2–3 баллов.

Таким образом, в данном клиническом примере у ребенка с тяжелым течением ЭФ с выраженной пирамидной недостаточностью было выявлено значительное повышение уровня ОБМ, GFAP и белка S100 в ЦСЖ на фоне дефицита витамина D и гомозиготного носительства аллеля G. При этом в период катамнестического наблюдения у ребенка сохранялся грубый неврологический

дефицит. То есть, данные лабораторного исследования ребенка Г. в ранний период заболевания, а именно повышенные значения ОБМ, GFAP и белка S 100 в ЦСЖ на фоне дефицита витамина D, позволяли предположить неблагоприятное течения заболевания, что и было выявлено у данного больного.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Для выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения ЭФ у детей и разработки на их основе математико-статистической модели прогнозирования характера течения заболевания в острый период были сопоставлены данные проведенного лабораторного исследования и результаты катamnестического наблюдения между двумя группами пациентов: дети с неблагоприятным течением ЭФ ($n = 19$; 33 %) и дети с благоприятным течением ЭФ ($n = 39$; 67 %).

В результате анализа уровня НСБ (ОБМ, NSE, GFAP, белка S100) и метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови и ЦСЖ у детей с ЭФ были выявлены ассоциации развития неблагоприятного течения ЭФ с изменениями уровня 25(OH)D в ЦСЖ, а также GFAP и белка S100 в ЦСЖ, как индикаторов повреждения глиальных клеток ЦНС. В ходе проведенного исследования установлено, что эти лабораторные данные являются статистически значимыми предикторами для разработки математико-статистической модели прогнозирования характера течения ЭФ с использованием дискриминантного анализа из пакета по статистической обработке данных Statistica 7 for Windows (Таблица 19).

Таблица 19 — Перечень предикторов неблагоприятного течения энцефалитов у детей, значения коэффициентов и их уровень значимости

Предикторы	Код	ЛДФ1 (неблагоприятное течение)	ЛДФ2 (благоприятное течение)	Уровень значимости, p
1	2	3	4	5
GFAP	X1	-13,69	-12,15	0,03
Белок S100	X2	0,065	0,054	0,013
25(OH)D	X3	17,06	15,99	0,07
Constant		-318,25	-276,22	

Для оценки вероятности развития неблагоприятного течения ЭФ у детей в острый период рассчитывали показатели линейной дискриминантной функции ЛДФ1 (неблагоприятное течение) и линейной дискриминантной функции ЛДФ 2 (благоприятное течение) по формулам, основанным на коэффициентах, представленных в таблице 19.

$$\text{ЛДФ1} = -318,25 + (-13,69 \times X1) + 0,065 \times X2 + 17,06 \times X3,$$

$$\text{ЛДФ2} = -276,22 + (-12,15 \times X1) + 0,054 \times X2 + 15,99 \times X3;$$

где

X1 – концентрация GFAP, нг/мл;

X2 – концентрация белка S100, нг/л;

X3 – концентрация 25(OH)D3, нг/мл;

и при значении ЛДФ 1 больше ЛДФ 2 прогнозируют неблагоприятное течение энцефалита, а при значении ЛДФ2 больше ЛДФ1 — благоприятное.

В результате рассчитана статистически значимая ($p < 0,05$) и классификационно способная на 80,0 % модель прогноза вероятности развития неблагоприятного течения ЭФ у детей в острый период. Большую квалификационную способность модель продемонстрировала в отношении группы больных с благоприятным течением заболевания, доля верных прогнозов составила 85,7 %. В группе с неблагоприятным характером течения заболевания, прогностическая способность составила 75,0 % (Таблица 20).

Таблица 20 — Прогнозирование характера течения энцефалитов у детей

Группы наблюдения	% верных прогнозов	Группы прогноза		Всего
		Неблагоприятное течение энцефалита	Благоприятное течение энцефалита	
ЭФ с неблагоприятным течением	75,0	6	2	8
ЭФ с благоприятным течением	85,7	1	6	7
Всего	80,0	7	8	15

Диагностическая способность модели подтверждается следующими клиническими наблюдениями:

Пример 1

Пациент Т. 6 лет 5 месяцев. Ребенок поступил на отделение с жалобами на выраженную вялость, тремор в конечностях, сильную головную боль, снижение аппетита, похудание. Из анамнеза заболевания известно, что заболел около 3 недель назад — эпизод головной боли и однократной рвоты, около недели назад появились нарушение сна, мышечные подергивания в течение сна, говорил во сне, часто жаловался на головную боль. Около 2-3 месяцев до поступления появились усталость, снижение аппетита. При поступлении состояние тяжелое. В неврологическом статусе обращало на себя внимание выраженная скованность, некоторая заторможенность в движениях, резко положительные менингеальные знаки — РЗМ до «доски», выраженные симптомы Кернига и нижний Брудзинского, со стороны черепно-мозговых нервов горизонтальный крупноразмашистый нистагм с обеих сторон больше справа, сходящееся косоглазие, больше справа, зрачки $S = D$, резко ограничен объем движений позвоночника в шейном и поясничном отделах. Мышечный тонус снижен диффузно умеренно. Выраженная сухожильная гиперрефлексия с конечностей с патологическими знаками ($D > S$). Рефлекс Бабинского с двух сторон. Нарушение чувствительности — гиперестезия в дистальных отделах верхних и нижних конечностей с обеих сторон. Пирамидные знаки — клonusы стоп, надколенной чашки, экстрапирамидные расстройства — интенционный тремор в конечностях. Анализ ЦСЖ: цитоз 629/3, мононуклеары 585/3, 14/3 нейтрофилы, белок 1,7 г/л, 25(OH)D 31,61 нг/мл, GFAP 0,405 нг/мл, белок S100 481 нг/л. ПЦР крови ЦСЖ — ВЭБ и ВГ 6 типа положительно. ИФА крови ИГ G VCA к ВЭБ и ИГ G к боррелиям положительно, ИГ M к ВЭБ и боррелиям отрицательно. Проведен анализ крови методом Вестерн-Блот IgG к антигенам боррелий — положительно (обнаружены отклики IgG антител в области антигенов боррелий: -VlsE (высокоспецифичный поверхностный белок) — положительно; -OspC

(липопротеин внешней мембраны боррелии) — положительно; p17 (DbrA-декоринсвязывающий белок боррелий) — положительно. Полученные значения 25(OH)D, GFAP и белка S100 в ЦСЖ подставлены в расчетные формулы. В результате значение ЛДФ2 оказалось больше, чем ЛДФ1 (251 и 248 соответственно), что прогнозировало благоприятный характер течения заболевания. МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга — в проекции предцентральной извилины слева (средняя и верхняя ее части): нарушение целостности и структуры кортекса, участки повышенного (интракорткального) МР сигнала по типу множественных очагов до 1мм, признаки наличия реактивных изменений оболочек мозга в обеих лобных долях, а также в проекции базальных отделов височных долей (с латерализацией на правое полушарие). Локальное расширение арахноидального пространства с наличием измененного МР сигнала по T2-ВИ и T2-FLAIR ИП (по типу высокого содержания белка-сигнал изо- и гипоинтенсивный на T2-FLAIR ИП. На фоне комплексной антибактериальной, противовирусной, патогенетической и симптоматической терапии быстрая положительная динамика в виде нормализации сна, восстановления аппетита, резкого уменьшения выраженности менингеальных знаков, уменьшения проявлений экстрапирамидных расстройств. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: А 69.2 Боррелиоз с поражением центральной нервной системы: острый менингоэнцефалит, тяжелое течение. Сочетанная персистирующая герпесвирусная инфекция (ВЭБ+ВГ 6 типа), активация. На момент выписки в неврологическом статусе — менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны ЧМН горизонтальный крупноразмашистый нистагм с обеих сторон больше справа в динамике меньшей амплитуды. Косоглазие сходящееся, больше справа. Объем движений позвоночника несколько ограничен в поясничном отделе — не мог согнуться и достать руками до пола. Мышечный тонус снижен диффузно умеренно. Сухожильная гиперрефлексия (D> S) в динамике ниже. Рефлекс Бабинского отрицательные с двух сторон. Поверхностная чувствительность - гиперестезия в дистальных отделах верхних

и нижних конечностей с обеих сторон сохранялась, в динамике меньше. Пирамидные знаки- периодически клонусы стоп. Интенционный тремор в конечностях при напряжении. При наблюдении в течение 1 года в неврологическом статусе сохранение горизонтального нистагма с обеих сторон больше справа только в крайних отведениях, мышечный тонус физиологичный. Патологические рефлексы отрицательные. Чувствительность восстановлена. Координаторы пробы без интенций. Тремора нет. Сон не нарушен. Контроль МРТ через 6 месяцев от начала заболевания — без патологических изменений. Приведенный пример доказывает эффективность предложенного способа раннего прогнозирования характера течения воспалительных заболеваний ЦНС в острый период.

Пример 2

Пациент Е, 8 лет 10 мес. Анамнез заболевания: заболел остро с повышением Т тела до 38,5 °С, боль в горле, афты на слизистой полости рта. 4 дня от начала заболевания продолжал лихорадить ежедневно до 38 – 39,6 °С, явления стоматита и афтозного стоматита с нарастанием. На 5 сутки от начала заболевания на фоне сохраняющейся лихорадки до 38,8 °С, появилась слабость в ногах, перестал вставать на ноги. При поступлении: сознание ясное, выраженная эмоциональная лабильность, афты на слизистых полости рта, яркая гиперемия зева. В неврологическом статусе резко положительные менингеальные симптомы, со стороны ЧН без патологии, объем активных движений в конечностях отсутствуют, объем пассивных движений в конечностях полный, поза лягушки. Сила мышц в нижних конечностях 0 б, Сила мышц в верхних конечностях снижена до 4 б. Мышечный тонус резко снижен в мышцах нижних конечностей. Рефлексы с верхних конечностей снижены, D = S. Рефлексы с нижних конечностей отсутствуют. Функции тазовых органов нарушены по типу задержка мочи и стула. Анализ ЦСЖ: цитоз 3/3, мононуклеары 3/3, белок 0,5 г/л, 25(OH)D 33,18 нг/мл, GFAP 1,5 нг/мл, белок S100 903 нг/л. ПЦР крови ВЭБ положительно. ИФА в крови — ИГ М и G к ВПГ

1,2, ИГ VCA к ВЭБ и ИГ G к ВГ 6 типа. Полученные значения 25(OH)D, GFAP и белка S100 в ЦСЖ подставлены в расчетные формулы. В результате значение ЛДФ1 оказалось больше, чем ЛДФ2 (298 и 295, соответственно), что прогнозировало неблагоприятный характер течения заболевания. Заключение МРТ головного, шейного и грудного отделов спинного мозга: картина множественных очаговых изменений в проекции продолговатого мозга, а также шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга, очаги не накапливают контрастное вещество. На фоне комплексной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии к моменту выписки состоянии с улучшением, в неврологическом статусе сохраняются проявления нижнего спастического пареза с преобладанием тонуса разгибателей. Динамическая атаксия. Сохраняются нарушения мочеиспускания по типу недержания. Может сидеть, не ходит. Выписан с диагнозом: B00.4 Острый герпетический энцефаломиелит. Осложнение: Нижний спастический парез, нарушение функций тазовых органов. Сопутствующий диагноз: Персистирующая герпесвирусная инфекция, вызванная ВЭБ, активация. При наблюдении в течение 1-го года в неврологическом статусе медленная положительная динамика, сохраняются проявления нижнего спастического пареза с преобладанием тонуса разгибателей. Сохраняются нарушения мочеиспускания по типу недержания (днем в основном контролирует). В настоящее время может самостоятельно ходить короткое время. Приведенный пример также доказывает эффективность предложенного способа раннего прогнозирования характера течения воспалительных заболеваний ЦНС в острый период. Таким образом, наличие выраженной клинической симптоматики заболевания, многоочаговое поражение ЦНС, а также значительное повышение уровня GFAP в ЦСЖ на фоне высоких значений уровня белка S100 и 25(OH)D позволило предположить неблагоприятное течение заболевания с развитием и сохранением грубого неврологического дефицита, что и было установлено в ходе катamnестического наблюдения.

Пример 3

Пациент В., 14 лет. Анамнез заболевания: заболел остро с повышения температуры до 38,5 °С, боли в животе. На 7 сутки от начала заболевания выраженная сонливость; на 8-9-е сутки повторный подъем температуры до 38,5 °С, умеренные катаральные проявления (ринит), кашель, чувствовал общее недомогание, на 10-е сутки резкая сонливость, перед ночным сном однократно рвота. Утром на 11-е сутки от начала заболевания потеря сознания, приступ клонико-тонических судорог. При поступлении: нарушение сознания — сопор; положительные менингеальные знаки — ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. Зрачки по 4 мм симметричны, фотореакции OD = OS. СХР симметричные, оживлены. Двусторонний положительный рефлекс Бабинского со стоп. Мышечный тонус изменен по пирамидному типу в правой нижней конечности. Брюшные рефлексы: отсутствуют. Анализ ЦСЖ: цитоз 71/3, мононуклеары 55/3, нейтрофилы 16/3, белок 0,854 г/л. 25(OH)D 31,66 нг/мл, GFAP 0,328 нг/мл, белок S100 664 нг/л. Методом иммуноцитохимии в крови обнаружена экспрессия антигенов ВПГ 1,2 и энтеровирусов на поверхности (в цитоплазме) лейкоцитов периферической крови. ИФА в крови высокоавидные ИГ G к ВПГ 1,2, ИГ M — не обнаружены. Полученные значения 25(OH)D, GFAP и белка S100 в ЦСЖ подставлены в расчетные формулы. В результате значение ЛДФ2 оказалось больше, чем ЛДФ1 (262,8 и 261,2 соответственно), что прогнозировало благоприятный характер течения заболевания. Заключение КТ головного мозга: признаки выраженного отека головного мозга преимущественно передних отделов, пристеночный отек пазух, картина левостороннего гемисинусита. Заключение МРТ — картина диффузного поражения кортикальных отделов лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере и локальное поражение мозолистого тела. На фоне комплексной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии отмечалась четкая положительная динамика. По мере купирования проявлений отека головного мозга к 14–15 дням болезни отмечались явления сенсомоторной афазии; клиника смешанной тетраплегии

(преимущественно центрального характера). На момент выписки — общемозговая симптоматика, явления афазии полностью регрессировали, отмечалось восстановление двигательных функций, в неврологическом статусе сознание ясное, полностью ориентирован в пространстве и во времени, навыки самообслуживания полностью восстановились, интеллектуально сохранен, со стороны ЧН без патологии. Мышечный тонус с легким пластическим компонентом в левых конечностях, в правой руке умеренно снижен, глубокие рефлексы высокие с рук, с ног средней живости, не грубо $S > D$, с непостоянным клонидным компонентом слева; патологических стопных знаков нет. Брюшные, кремастерные рефлексы живые, симметричные. Мышечная сила в проксимальных отделах рук $S — 4б, D — 5б$; в дистальных отделах рук, в ногах — 5 баллов. Нарушений чувствительности не выявляется; координаторные пробы с легким интенционным дрожанием в пальцах, грубее справа. В позе Ромберга (простой) слегка покачивается, при ходьбе — легкая атаксия при резких поворотах. Контроль МРТ через 1 месяц — положительная динамика: уменьшение объема кортикального поражения и объемного воздействия. Признаки глиозной трансформации в зонах имевшего место кортикального поражения. Умеренная внутренняя тривентрикулярная гидроцефалия. После введения контраста — зон гипо- и гипернакопления контраста не обнаружено. Выписан с диагнозом: В00.4 Острый герпетический менингоэнцефалит, крайне тяжелое течение. Сопутствующий диагноз: Гнойный левосторонний гемисинусит; генерализованная форма энтеровирусной инфекции. Осложнения: отек головного мозга, острый судорожный приступ в анамнезе, смешанный монопарез правой в/конечности. При наблюдении в течение 1 года в неврологическом статусе умеренные пирамидные расстройства в виде снижения силы и тонуса мышц правой руки, оживление рефлексов с рук больше справа. Интеллектуально полностью сохранен. Таким образом, наличие выраженной клинической симптоматики заболевания, осложненный характер течения с развитием отека головного мозга, многоочаговое поражение ЦНС, позволяли предположить неблагоприятное течение заболевания, однако, данные расчета

предложенной формулы прогнозировали благоприятное течение ЭФ у данного ребенка, что и было подтверждено в период катамнестического наблюдения, что указывает на высокую прогностическую значимость разработанного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭФ у детей являются значимой медико-социальной проблемой для многих стран мира, в том числе Российской Федерации. Непредсказуемость течения, летальность, достигающая 23 %, высокая частота формирования стойких резидуальных последствий обуславливают изучение наиболее эффективных методов прогнозирования крайне тяжелой степени тяжести и неблагоприятного течения заболевания на ранних сроках, что позволит проводить своевременную коррекцию тактики ведения больных с целью уменьшения частоты развития стойкого неврологического дефицита и улучшения качества жизни пациентов.

В ходе проведенного исследования, при наблюдении за 58 пациентами с ЭФ в возрасте от 3 до 17 лет, поступившими в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА за период 2016–2018 гг., установлено, что 47 % составляли дети в возрасте 3–6 лет. Крайне тяжелая степень тяжести заболевания имела место в 21 % случаев, при этом в клинической картине у 75 % детей выявлялись парезы, у 67 % имел место судорожный синдром, а также отмечалась высокая частота развития отека головного мозга (67 %), тогда как в клинической картине у детей с тяжелой степенью тяжести ЭФ преобладали мозжечковые нарушения (70 %).

Благодаря анализу спектра инфекционных агентов у детей с ЭФ было установлено, что в 93 % случаев возбудителями ЭФ являлись вирусы, из них 46,3 % составили герпесвирусы, 44,4 % — энтеровирусы, 7,4 % — вирус клещевого энцефалита, 1,9 % — парвовирус В19. В 5 % случаев имела место сочетанная этиология заболевания, а в 2 % — бактериальная. Установлено, что герпетические ЭФ в 60 % случаев и ЭФ сочетанной этиологии в 67 % случаев имели крайне тяжелую степень тяжести, тогда как при ЭФ другой герпесвирусной этиологии, энтеровирусных и клещевых ЭФ и у большинства детей наблюдалась тяжелая степень тяжести заболевания. При этом в клинической картине у детей с энтеровирусными ЭФ достоверно чаще имели место парезы (46 %), тогда как при герпесвирусных ЭФ — мозжечковые нарушения (80 %), однако у детей с герпетическим ЭФ парезы выявлялись в 100

% случаев. В клинической картине детей с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания пирамидные нарушения наблюдались в 75 % случаев, судорожный синдром в 67 %, признаки отека головного мозга в 67 %, нарушение сознания до уровня сопор-кома в 100 % случаев. В клинической картине у детей с тяжелым течением заболевания в очаговой симптоматике преобладали мозжечковые нарушения — 70 % случаев. Судорожный синдром при тяжелом течении ЭФ наблюдался у 9 % и нарушение сознания до уровня оглушения у 7 %. Установлено влияние сопутствующей герпесвирусной инфекции на степень выраженности общеинфекционного синдрома у детей с ЭФ, однако взаимосвязи со степенью тяжести и характером течения заболевания не выявлено.

По результатам лучевого обследования детей с ЭФ была выявлена ассоциации между объемом поражением структур ЦНС и тяжестью течения патологического процесса. У детей с крайне тяжелым течением у 78 % обследованных было выявлено многоочаговое, а у 22 % — диффузное поражение структур ЦНС. Тогда как при тяжелом течении ЭФ многоочаговое поражение было выявлено у 55 % обследованных. Установлено, что у детей с ЭФ энтеровирусной этиологии достоверно чаще (87,5 %), чем при ЭФ герпесвирусной этиологии (53 %) выявляется очаговое поражение ЦНС ($p < 0,05$), однако при герпесвирусной этиологии заболевания достоверно чаще имеет место многоочаговое поражение ЦНС (89 %), чем при энтеровирусной этиологии (53 %), при этом выявлено, что многоочаговое поражение ЦНС при герпесвирусной этиологии заболевания в 62,5 % случаев обусловлено ВПГ.

В ходе исследования установлена взаимосвязь между степенью тяжести заболевания в остром периоде и характером течения ЭФ. Так в 75 % случаев ЭФ крайне тяжелой степени тяжести развивалось неблагоприятное течение заболевания. При этом грубый/умеренный неврологический дефицит имел место в 100 % случаев ЭФ герпетической этиологии, в 67 % ЭФ сочетанной этиологии.

Также в задачи диссертационного исследования входило изучение обеспеченности витамином D детей с ЭФ в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания. Установлено, что в 86 % детей с ЭФ

имел место дефицит витамина D, при этом в 29 % случаев выявлялся выраженный дефицит, а 14 % имели недостаточность.

При анализе обеспеченности витамином D у детей в зависимости от степени тяжести ЭФ была выявлена тенденция к более низкому уровню 25(OH)D в сыворотке крови при ЭФ крайне тяжелой степени тяжести, чем при ЭФ тяжелой степени, при этом, при ЭФ ветряночной этиологии с тяжелой и средней степени тяжести мозжечковыми нарушениями ЭФ уровень витамина D находился в пределах $11,5 \pm 6,4$ нг/мл, при этом у 88 % детей наблюдался дефицит, тогда как при легкой — уровень витамина D был в пределах $22,3 \pm 7,3$ нг/мл, при этом у 80 % была выявлена недостаточность витамина D ($p < 0,05$). У детей с церебральной формой заболевания уровень 25(OH)D был ниже 10 нг/мл выявлено тенденция к не было. Полученные в ходе исследования данные как о низком уровне (обеспеченности витамином D недостаточность и дефицит) у детей с ЭФ (100 %), так и взаимосвязь между степенью снижения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и степенью тяжести заболевания сопоставимы с многочисленными исследованиями, подтверждающими связь низкого статуса витамина D с тяжестью течения воспалительных заболеваний, что, вероятно, по мнению различных авторов, обусловлено нарушениями в функционировании и регуляции иммунной системы на фоне дефицита витамина D [10; 17].

В ходе исследования уровня витамина D в ЦСЖ у детей с ЭФ обращало на себя внимание, что уровень метаболита витамина D 25(OH)D в ЦСЖ у детей с ЭФ независимо от степени тяжести заболевания, а также в группе сравнения, был значительно выше, чем в сыворотке крови и находился в пределах 29–42 нг/мл, при этом значимых отличий в группах детей с ЭФ различной степени тяжести выявлено не было. Однако, сравнительный анализ показал, что у детей с неблагоприятным течением ЭФ уровень 25(OH)D в ЦСЖ был достоверно выше, чем у детей с благоприятным течением заболевания ($35,3 \pm 2,3$ и $33,7 \pm 1,5$ нг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Данные результаты сопоставимы с данными Dong-Hyun Lee (2019) у детей и взрослых с менингитами [130], уровень 25(OH)D в ЦСЖ которых также был выше, чем в группе без неврологической патологии и

при этом превышал уровень 25(OH)D в сыворотке крови в 1,4 раза, что по мнению авторов может означать наличие особой однонаправленной транспортной системы, способствующей проникновению метаболитов витамина D из общего кровотока через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) к тканям мозга для поддержания более высокого интрацеллюлярного статуса витамина D. Такую относительно высокую концентрацию витамина D в головном мозге, вероятно, можно объяснить высокой потребностью нервной ткани в данном метаболите, который по литературным данным обладает нейротрофическим и нейропротекторным действием, что особенно важно в детском возрасте [11].

Кроме того, благодаря исследованию установлена взаимосвязь между степенью увеличения уровня 25(OH)D в ЦСЖ и неблагоприятным течением ЭФ у детей. Учитывая тот факт, что специфические рецепторы витамина D, по данным литературы, обнаружены как на мембранах клеток, так и внутриклеточно, с учетом полученных результатов можно предположить, что повышение уровня метаболита витамина D 25(OH)D в ЦСЖ у детей с неблагоприятными исходами направлено на модуляцию воспаления и индуцирование регенерации нейрона [130; 178; 201].

При изучении распределения генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ЭФ установлена взаимосвязь между гомозиготным носительством аллеля G (GG) и степенью тяжестью заболевания. Так, частота носительства аллеля G (GG) у детей с крайне тяжелым течением ЭФ составила 75 %, тогда как при тяжелом течении 35 % ($p < 0,01$), также у детей с неблагоприятными исходами заболевания имела место более высокая частота носительства генотипа GG — 57 %, чем с благоприятным — 35 %. Выявлено, что носительство аллеля G повышало риск крайне тяжелого течения ЭФ у детей ($RR = 4$ [95 % ДИ: 1,2; 13]).

Согласно данным литературы, рецептор витамина D является ядерным транскрипционным фактором благодаря чему, витамин D, взаимодействуя со своим специфическим ядерным рецептором VDR, способен изменять экспрессию генов. Предполагается, что различные полиморфные варианты

данного гена могут изменять структуру и функции рецептора витамина D посредством модулирования транскрипции генов, и тем самым оказывать влияние на биологические функции самого витамина, например, такие как противовоспалительные и иммуномодулирующие [116; 201]. Таким образом, на основании полученных результатов исследования и данных литературы можно предположить, что генотип GG по сравнению с генотипами, содержащими аллель A (AA и AG) оказывает негативное влияние на функционирование рецептора витамина D, что в свою очередь, отрицательно сказывается на функциональных способностях витамина D регулировать иммунную систему. Так, например, нарушение блокирования продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ и др.) и активации секреции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), на которые оказывает влияние витамина D, может усугублять течение воспалительных заболеваний ЦНС, усиливая выраженность воспаления и усугубляя тяжесть патологического процесса [85; 114].

Одной из задач исследования было установление возможных ассоциаций между уровнем нейроспецифических белков в сыворотке крови и ЦСЖ детей в ранний период начала ЭФ и тяжестью и характером течения заболевания, а также установление возможных взаимосвязей между уровнем НСБ и степенью дефицита или недостаточности витамина D. Так, в ходе исследования было выявлено повышение уровня ОБМ в ЦСЖ в первые несколько суток от начала заболевания, тогда как маркеры повреждения нейронов и глиии, в большинстве случаев, оставались в пределах нормальных значений, что говорит о быстрых темпах процессов демиелинизации уже на ранних сроках ЭФ. При этом, у детей с ЭФ была установлена ассоциация между степенью повышения уровня ОБМ и белка S100 и степенью тяжести заболевания. Так, у детей с крайне тяжелым течением ЭФ уровень ОБМ находился в пределах 30 (10 – 30) нг/мл, тогда как при тяжелом течении 3,4 (2,8–6,7) нг/мл ($p < 0,01$), а белка S100 — 903 (664–2184) нг/л и 489 (291–646) нг/л, соответственно ($p < 0,01$). По результатам исследования установлено, что у детей с неблагоприятными исходами ЭФ уровень ОБМ (12

(4,5–30,0) нг/мл) и GFAP (0,50 (0,40–0,85) нг/мл) в ЦСЖ в острый период заболевания были достоверно выше, а уровень белка S100 (646 (406–883) нг/л) в ЦСЖ имел тенденцию к более высоким значениям, чем у детей с благоприятным течением ($p = 0,1$)

Благодаря исследованию была выявлена отрицательная связь средней силы между уровнем 25(OH)D в ЦСЖ и уровнем NSE в сыворотке крови ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Данная корреляционная связь, учитывая полученные данные о вероятном нейропротекторном воздействии метаболитов витамина D путем повышения уровня метаболита 25(OH)D в ЦСЖ, может также свидетельствовать о положительном влиянии витамина D на течение тяжести течения патологического процесса при ЭФ у детей.

На основании полученных данных была разработана математико-статистическая модель прогнозирования вероятности неблагоприятного течения ЭФ у детей, позволяющие на основании оценки лабораторных показателей выделить детей, относящихся к группе риска. Последующая интерпретация результатов, полученных с использованием данной модели, позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного течения энцефалитов и дифференцировать подходы к рекомендациям по диспансерному наблюдению пациентов в период реконвалесценции заболевания.

Таким образом, на основании литературных данных и собственных исследований современную концепцию патогенеза воспалительных заболеваний ЦНС у детей можно представить следующим образом: у детей с ЭФ на фоне дефицита витамина D возникает дисбаланс иммунной системы, с наибольшим проявлением у детей с гомозиготным носительством аллеля G (GG) VsmI полиморфизма гена рецептора витамина D, что, вероятно, приводит, с одной стороны, к массивной диссеминации возбудителя, сопровождающейся бактериемией, токсинемией или вирусемией, способствующей непосредственному повреждению как клеток эндотелия сосудов центральной нервной системы, так и нейронов и глиальных клеток с высвобождением ОБМ, GFAP, S100, NSE, степень повышения которых отражает степень тяжести и

характер течения заболевания, а с другой стороны — к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и снижению продукции противовоспалительных факторов клетками иммунной системы, что усугубляет течение воспалительного процесса, увеличивает объем поражения нервной ткани, повышает риск неблагоприятного течения и исходов заболевания [45; 76; 110; 167]. Кроме того, на фоне дефицита витамина D, происходит снижение ингибирующего влияния метаболитов витамина D на функционирование В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, что обуславливает гиперпродукцию антител как к инфекционным факторам, так и эндогенным молекулам, высвобождаемым при гибели собственных клеток организма, что, вероятно, усугубляет повреждения и может потенцировать развитие аутоиммунных реакций [113; 150; 164].

ВЫВОДЫ

1. Энцефалиты в 47 % случаев имеют место у детей 3–6 лет, с развитием крайне тяжелой степени тяжести у 21 % пациентов, с сохранением в 33 % случаев грубого и умеренного неврологического дефицита в исходе заболевания. В 43 % случаев поражение ЦНС при энцефалитах обусловлено герпесвирусами, среди которых до 64% составляет вирус варицелла зостер.
2. У всех пациентов с энцефалитами уровень метаболита витамина D 25(ОН)D в сыворотке крови снижен, причем у 86 % имеет место дефицит. Наиболее низкий уровень 25(ОН)D до $12,3 \pm 4,7$ нг/мл выявляется у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ, тогда как уровень 25(ОН)D в ЦСЖ составляет $34,5 \pm 2,3$ нг/мл вне зависимости от степени тяжести заболевания, однако при неблагоприятном течении заболевания уровень 25(ОН)D в ЦСЖ достигает $36,0 \pm 2,0$ нг/мл, по сравнению с пациентами с благоприятным течением — $33,7 \pm 1,9$ нг/мл ($p < 0,05$).
3. У детей с энцефалитами в острый период на ранних сроках начала заболевания имеет место достоверное повышение уровня ОБМ и белка S100 в ЦСЖ, причем максимальные значения ОБМ до 30 (10–30) нг/мл и белка S100 до (903 (664–2184) выявляются у детей с крайне тяжелой степенью тяжести ЭФ, тогда как уровень ОБМ и GFAP в ЦСЖ у детей с неблагоприятным течением составляют 12 (4,5–30) нг/мл и 0,5 (0,4–0,85) нг/мл соответственно, в отличие от пациентов с благоприятным течением 3,5 (2,8–5,6) нг/мл и 0,34 (0,28–0,41) нг/мл, соответственно ($p < 0,01$; $p < 0,05$).
4. Частота гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D достоверно чаще наблюдается у детей с крайне тяжелой степенью тяжести энцефалита — 75 % ($p < 0,01$).
5. Разработана математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, основанная на комплексной

оценке в ЦСЖ уровня GFAP, белок S100 и метаболита 25(OH)D, позволяющая с вероятностью 75 % прогнозировать неблагоприятное течение заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования тяжести течения ЭФ в остром периоде заболевания у детей рекомендуется наряду с исследованием в крови уровня метаболита витамина D 25(OH)D определение генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D и при выявлении гомозиготного носительства аллеля G (GG) прогнозируется крайне тяжелая степень тяжести заболевания.

2. С целью прогноза характера течения ЭФ у детей в остром периоде заболевания рекомендуется исследование в цереброспинальной жидкости уровня метаболита витамина D 25(OH)D и нейроспецифических белков: глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и белка S100, результаты которых вносятся в формулу расчета:

$$\text{ЛДФ1} = -318,25 + (-13,69 \times X1) + 0,065 \times X2 + 17,06 \times X3,$$

$$\text{ЛДФ2} = -276,22 + (-12,15 \times X1) + 0,054 \times X2 + 15,99 \times X3;$$

где

X1 – концентрация GFAP, нг/мл;

X2 – концентрация белка S100, нг/л;

X3 – концентрация метаболита 25(OH)D, нг/мл;

и при значении ЛДФ 1 больше ЛДФ 2 прогнозируют неблагоприятное течение заболевания, а при значении ЛДФ2 больше ЛДФ1 — благоприятное.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГМ	бактериальный гнойный менингит
БК	болезнь Крона
ВВЗ	вирус варицелла зостер
ВГЧ-6	вирус герпеса человека 6 типа
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВМ	вирусный менингит
ВПГ 1,2	вирус простого герпеса 1-2 типов
ВПСР	вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ЗВУР	задержка внутриутробного развития плода
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИГ	иммуноглобулины
ИЛ	интерлейкины
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН- γ	интерферон гамма
ИЦХ	иммуноцитохимия
КИ	клещевые нейроинфекции
КЭ	клещевой энцефалит
МСНС-II	главный комплекс гистосовместимости класса II
НЯК	неспецифический язвенный колит
ОБМ	основной белок миелина
ОГМ	отек головного мозга
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ОРИ	острые респираторные инфекции
ППРС	первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза

ПЦР	полимеразная цепная реакция
РРС	рецидивирующе-ремиттирующее течение рассеянного склероза
РС	рассеянный склероз
СКВ	системная красная волчанка
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ЧН	черепные нервы
ЭФ	энцефалиты
GFAP	глиальный фибриллярный кислый протеин
HBV	вирус гепатита В
NSE	нейрон-специфическая енолаза
VDR	рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глиии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017. - Т. 62, № 4. - С. 204-210.
2. Астахин, А.В. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейрон-специфической енолазы в медицинской практике / А. В. Астахин, О.О. Евлашева, Б.Н. Левитан // Астраханский медицинский журнал. - 2016. - Т. 11, №4. - С. 9-17.
3. Бабенко, С.А. Связь аллельных вариантов гена VDR с рассеянным склерозом / С.А. Бабенко, В.М. Алифирова, Ю.Ю. Орлова и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - № 5. - С. 40-46.
4. Блинов, Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология, репродуктология. - 2016. - Т. 10, №2. - С. 55-63.
5. Габруская, Т.В. Влияние ТаqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Т.В. Габруская, М.М. Костик, Ю.А. Насыхова и др. // Педиатр. - 2017. - Т. 8, № 3. - С. 111-119.
6. Гайворонская, А.Г. Этиология, клинические проявления, лечение и профилактика клещевого энцефалита / А.Г. Гайворонская, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. - 2013. - Т. 10, № 2. - С. 34–39.
7. Галиева, Г.Ю. Изменения содержания нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей / Г.Ю. Галиева, Т. В. Попонникова, Т. Ю. Бедарева // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - Т. 82, №4. - С. 29-31.

8. Голосная, Г.С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, К.А. Маркевич и др. // Педиатрия. - 2004. - Т.83, № 1. - С. 10-15.
9. Гришанова, Т.Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т. Г. Гришанова, А.В. Будаев, Е. В. Григорьев // Медицина неотложных состояний. - 2011. - Т. 1-2, № 32-33. - С. 86-90.
10. Громова, О.А. Витамин D — смена парадигмы / И.Ю. Торшин, О.А. Громова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с.
11. Громова, О.А. Обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противoinфекционной защиты у взрослых / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А. И. Мартынов // Терапия. - 2017. - № 6. - С. 81-88.
12. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. - Выпуск 2. - М.; Специальное Издательство Медицинских Книг, 2014. - 304 с.
13. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. - Выпуск 1. - М.: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2014. – 328 с.
14. Железникова, Г.Ф. Иммунные факторы в цереброспинальной жидкости при бактериальных, грибковых или паразитарных нейроинфекциях (обзор литературы) / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 11. - С. 43-47.
15. Завалишин, И.А. Хронические нейроинфекции / И.А. Завалишин, Н.Н. Спирин, А.Н. Бойко. - 2-е изд. - М.: Гэотар-Медиа, 2018. - 553 с.
16. Закордонец, Л.В. Герпетический энцефалит у детей / Л.В. Закордонец, Н.Г. Литвиненко, С.А. Крамарев и др. // Актуальная инфектология. - 2016. - № 4 (13). - С. 7-12.
17. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. - 2013. - Т. 12, № 2. - С. 20-25.

- 18.Иванова, Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): автореф....дисс. д-ра мед.наук: 14.01.11, 14.01.09 / Иванова Галина Петровна. – СПб., 2012. - 44 с.
- 19.Иванова, Г.П. Особенности иммунной защиты при лейкоэнцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Г.Ф. Железникова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 3. - С. 56-64.
- 20.Иванова, Г.П. Причины тяжести течения ветряночных энцефалитов у детей / Г. П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, В.Н. Команцев и др. // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2013. - №2. - С. 559-561.
- 21.Иванова, Г.П. Энцефалиты у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Скрипченко // Нейроинфекции у детей (коллективная монография) / Под ред. з.д.н. РФ д.м.н. проф. Н.В. Скрипченко. - СПб.: Тактик-Студио, 2015. - С. 545-563.
- 22.Калуев, А.В. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3 / А.В. Калуев, К.О. Еремин, П. Туохимаа // Биохимия. - 2004. - Т. 69, № 7. -С. 907-911.
- 23.Карякина, Г.М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко // Неврологический вестник. - 2007. - Т. 39, № 1. - С. 41–44.
- 24.Конькова-Рейдман, А.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 92-95.
- 25.Костик, М.М. Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М.М. Костик, А.М. Смирнов, Г.С. Демин и др. // Лечение и профилактика. - 2013. - Т. 5, № 1. - С. 14-19.

26. Костик, М.М. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты / М.М. Костик, Л.А. Щеплягина, В.И. Ларионова // Лечение и профилактика. - 2015. - № 1 (13). - С. 38-47.
27. Костик, М.М. Факторы риска снижения минеральной плотности кости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: автореф....дисс. д-ра мед.наук: 14.01.08. / Костик Михаил Михайлович. - СПб.; 2017. - 43 с.
28. Краснов, А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение / А.В. Краснов // Нейронауки и клиническая неврология. - 2012. - № 1. - С. 37-42.
29. Лобзин, Ю.В. Вирусные энцефалиты у детей. Учебное пособие для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова и др. - СПб.: Н-Л, 2011. - 48 с.
30. Лобзин, Ю.В. Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста. Учебное пособие / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Н.В. Рогозина и др. - СПб.: Тактик-Студио, 2018. - 136 с.
31. Майлян, Э.А. Влияние полиморфизма 283 A > G (BsmI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе / Э.А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. - 2016. - № 4. - С. 32-38.
32. Майлян, Э.А. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний / Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2017. - №5 (254). - С. 22-32.
33. Мальцев, С.В. Витамин D и иммунитет / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова // Практическая медицина. - 2015. - № 1 (86). - С. 114-120.
34. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. — 2014. - № 9 (85). - С. 12-18.
35. Мальцева, Л.И. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. - 2013. - №7 (76). - С. 42-47.

36. Миноранская, Н.С. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза / Н.С. Миноранская // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - № 1. - С. 62-66.
37. Молочный, В.П. Нейроспецифическая енолаза и глиофибрилярный кислый протеин крови и цереброспинальной жидкости как маркер повреждения ткани мозга при бактериальных гнойных менингитах у детей / В.П. Молочный, Т.Е. Макарова, Н.Ф. Головкова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №2. - С 48-51.
38. Нафеев, А.А. Случай тяжелой формы раннего нейроборрелиоза у ребенка 14 лет / А.А. Нафеев // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 3. - С. 154-155.
39. Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции" / Союз педиатров России (и др.). - М.: ПедиатрЪ, 2018. - 96 с.
40. Нейроинфекции у детей (коллективная монография) / Под ред. з. д. н. РФ, д. м. н., профессора Н.В. Скрипченко. - СПб: Тактик-Студио, 2015; - 856 с.
41. Новопольцева, Е.Г. Нейроспецифическая енолаза в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей / Е.Г. Новопольцева, В.А. Воробьева, О.Б. Овсянникова и др. // Педиатрическая фармакология. - 2010. - Т. 7, № 3. - С. 66-70.
42. Попова, Т.Е. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая / Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2015. - №2. - С. 28-34.
43. Серикова, И.Ю. Лабораторные маркеры отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Медицина и образование в Сибири. - 2013. - №2. - С. 21.
44. Скоромец, А.П. Новые подходы в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии / А.П. Скоромец, М.В. Шумилина, Ю.В. Ветчинкина и др. // Педиатр. - 2012. - Т. 3, № 3. - С. 35-42.

45. Скрипченко, Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: автореф....дисс. д-ра мед.наук: 14.01.11 / Скрипченко Елена Юрьевна. - СПб.; 2018. - 43 с.
46. Скрипченко, Н.В. Вирусные энцефалиты у детей: прогнозирование исходов / Н.В. Скрипченко, М.В. Савина, В.Н. Команцев и др. // Детские инфекции. - 2009. - №2. - С. 3-5.
47. Скрипченко, Н.В. Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - № 3. - С. 104-111.
48. Скрипченко, Н.В. Нейроиммунные, эндокринные и патобио-химические механизмы патогенеза лейкоэнцефалитов и рассеянного склероза / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Г.Ф. Железникова и др. // Научные труды. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. - СПб.: Тактик-Студио, 2014. - Т. 4. - С. 492-511.
49. Скрипченко, Н.В. Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.В. Власюк и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - № 5. - С. 82-85.
50. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / Н.М. Сорокина, Н.В. Скрипченко. - М.: Медицина, 2004. - 424 с.
51. Старшинов, Я.Ю. Клинико-лучевые и иммунологические особенности энцефаломиелитов у детей: автореф....дисс. д-ра мед.наук: 14.01.13 / Старшинов Ярослав Юрьевич. - СПб.; 2003. - 23 с.
52. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз как аутоиммунное нейроиммунологическое заболевание. Исследования, лечение / И.Д. Столяров, А.М. Петров, А.Г. Ильвес // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т. 10. № 3. - С. 370-372.

53. Толстикова, Т.В. Клинический случай тяжелого ветряночного энцефалита и миокардита / Т.В. Толстикова, Т.А. Михно, Г.В. Гвак // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - № 6. - С. 161-162.
54. Турова, Е.Л. Распространенность и выраженность гиповитаминоза D у больных рассеянным склерозом в Свердловской области / Е.Л. Турова, О.М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. - 2012. - № 3. - С. 10-13.
55. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. - М.: ООО «МК», 2016. - 656 с.
56. Чехонин, В.П. Основной белок миелина, строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, Т.Б. Дмитриева и др. // Биомедицинская химия. - 2000. - Т. 46, № 6. - С. 549-563.
57. Ших, Е.В. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии / Е.В. Ших, Н.М. Милотова // Клиническая фармакология. - 2009. - № 1. - С. 55-67.
58. Adams, J.S. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity / J.S. Adams, M. Hewison // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. - 2008. - № 4 (2). - P. 80-90.
59. Adeleh, N. The beneficial effects of vitamin D3 on reducing antibody titers against Epstein-Barr virus in multiple sclerosis patients / N. Adeleh, R. Rasoul, Z-E. S. Hamid et al. // Cellular immunology. - 2015. - № 294 (1). - P. 9-12.
60. Adrian, R. M. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant / R. M. Adrian, A. J. David, L. H. Richard // BMJ. - 2017. - № 356. - P. 1-14.
61. Aleaghaa, M. S. Calcitriol, but not FGF23, increases in CSF and serum of MS patients / M. S. Emami Aleaghaa, B. Siroosc, A. Allamehb et al. // Journal of Neuroimmunology. - 2019. - № 328. - P. 89-93.
62. Annweiler, C. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study / C. Annweiler, Y. Rolland, A. M. Schott et al. // Dement Geriatr Cogn Disord. - 2011. - № 32. - P. 273-278.

63. Areeshi, M.Y. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk / M.Y. Areeshi, R.K. Mandal, S.A. Dar et al. // *Biosci Rep.* - 2017. - № 8;37(3). – P. 1-14.
64. Ascherio, A. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression / A. Ascherio, K. L. Munger, R. White et al. // *JAMA Neurol.* - 2014. - № 71. - P. 306–314.
65. Azab, S.F. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: A case-control study / S.F. Azab, Y.F. Ali, M.A. Farghaly // *Medicine (Baltimore).* - 2016. - № 95(46). – P. 1-7.
66. Baas, D. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) / D. Baas, K. Prufer, M.E. Ittel et al. // *Glia.* - 2000. - № 31. - P. 59–68.
67. Baker, A. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients / A. Baker, S. Rhind, L. Morrison // *J. Neurotrauma.* - 2009. - Vol. 26. - P. 1227-1240.
68. Bale, J. F. Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention / J.F. Bale // *Pediatric Neurology.* - 2015. - № 53 (1). - P. 3-12.
69. Bao, L. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies / L. Bao, M. Chen, Y. Lei et al. // *Medicine (Baltimore).* - 2017. - № 96 (17). - P. 1-4.
70. Becker, A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats / A. Becker, D.W. Eyles, J.J. McGrath et al. // *Behav Brain Res.* - 2005. - № 161 (2). - P. 306-331.

71. Berger, U. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues / U. Berger, P. Wilson, R.A. McClelland et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1988. - № 67. - P. 607-613.
72. Bergman, P. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study / P. Bergman, A.C. Norlin, S. Hansen et al. // *BMC Res Notes.* - 2015. - № 8:391. - P. 1-5.
73. Bermúdez-Morales, V.H. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with multiple sclerosis in Mexican adults / V.H. Bermúdez-Morales, G. Fierros, R.L. Lopez, G. Martínez-Nava et al. // *J Neuroimmunol.* - 2017. - №306. - P. 20-24.
74. Bertheloot, D. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins / D. Bertheloot, E. Latz // *Cell Mol Immunol.* - 2017. - № 14 (1). - P. 43-64.
75. Bettencourt, A. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism and Multiple Sclerosis in a Northern Portuguese population / A. Bettencourt, D. Boleixa, A.L. Guimarães et al. // *J Neuroimmunol.* - 2017. - № 309. - P. 34-37.
76. Bikle, D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways / D. Bikle // *Curr. Osteoporos. Rep.* - 2009. - № 7. - P. 58-63.
77. Blennow, M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Ilves et al. // *Acta Paediatr.* - 2001. - № 90. - P. 1171-1175.
78. Bogovic, P. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management / P. Bogovic, F. Strle // *World J Clin Cases.* - 2015. - 16; 3 (5). - P. 430-441.
79. Boucher, A. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016 / A. Boucher, J. L. Herrmann, P. Morand et al. // *Med Mal Infect.* - 2017. - № 47(3). - P. 221-235.
80. Britton, P.N. Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective / P.N. Britton, R.C. Dale, R. Booy et al. // *Journal of Paediatrics and Child Health.* - 2014. - № 51 (2). - P. 147-158.

81. Brown, J. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons / J. Brown, J. I. Bianco, J.J. McGrath et al. // *Neurosci Lett.* - 2003. - № 343. - P. 139-143.
82. Camargo, C.A. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma / C.A. Camargo, T. Ingham, K. Wickens et al. // *Pediatrics.* - 2011. - № 127 (1). - P. 180-187.
83. Chabas, J.-F. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury / J.-F. Chabas, S. Delphine, M. Tanguy et al. // *PLOS ONE.* - 2013. - № 8 (5). – P. 1-15.
84. Chen, L-W. Influenza-associated neurological complications during 2014–2017 in Taiwan / L-W. Chen // *Brain Dev.* - 2018. - № 40 (9). - P. 799-806.
85. Chen, Sh. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation / Sh. Chen, G. P. Sims, X.X. Chen et al. // *The Journal of Immunology.* - 2007. - № 179. - P. 1634-1647.
86. Chen, X.E. A population association study of vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes with the risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population / X.E. Chen, P. Chen, S.S. Chen et al. // *Immunol Res.* - 2017. - № 65 (3). - P. 750-756.
87. Christos, K. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis / K. Christos, T. Paraskevi, K. Maria // *Annals of Gastroenterology.* - 2016. - № 29. - P. 297-306.
88. Cuiling, Xu. Serum 25-Hydroxyvitamin D Was Not Associated with Influenza Virus Infection in Children and Adults in Hong Kong / Xu Cuiling, Vicky J. Fang, P. Ranawaka et al. // *J. Nutr.* December. - 2016. - № 146. - P. 2506-2512.
89. D'Inca, R. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease / R. D'Inca, Dal Pont E., Di Leo V. et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2008. - № 103 (8). - P. 2007-2014.

90. De-Regil, L.M. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / De-Regil, L.M., Palacios, C., Ansary et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - № 15 (2): CD008873. – P. 1-55.
91. Derkacz, A. Diagnostic Markers for Nonspecific Inflammatory Bowel Diseases / A. Derkacz, P. Olczyk, K. Komosinska-Vassevcorresponding // *Dis Markers.* - 2018. - P. 16.
92. Despotovic, M. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study / M. Despotovic, Jevtovic Stoimenov T., I. Stankovic et al. // *J Cell Biochem.* - 2017. - № 118 (11). – P. 3986-3992.
93. Elias, S.S. Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis / S.S. Elias, B. Pavan, E. Christopher et al. // *American Academy of Neurology.* - 2016. - № 26; 86 (4). - P. 382–390.
94. Erol, I. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: a single center experience / I. Erol, Y. Ozkale, O. Alkan et al. // *Pediatr Neurol.* - 2013. - № 49. - P. 266-273.
95. Eyles, D.W. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain / D.W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe et al. // *J Chem Neuroanat.* - 2005. - № 29. - P. 21-30.
96. Eyles, D.W. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease / D.W. Eyles, T.H. Burne, J.J. McGrath // *Front Neuroendocrinol.* - 2013. - № 34 (1). - P. 47-64.
97. Fereshteh, A. Short-term effect of high-dose vitamin D on the level of interleukin 10 in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / A. Fereshteh, T. Nafiseh, H. Sayyed Zarkesh-Esfahani et al. // *Neuroimmunomodulation.* - 2015. - № 22 (6). - P. 400-404.
98. Flamand, L. Activation of the Epstein Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6 / L. Flamand, I. Stefanescu, D.V. Ablashi et al. // *J Virol.* - 1993. - № 67. - P. 6768-77.

99. Föcker, M. Vitamin D and mental health in children and adolescents / M. Föcker, J. Antel, S. Ring et al. // *Child Adolesc Psychiatry*. - 2017. - № 26(9). - P. 1043-1066.
100. Fowler, A. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children / A. Fowler, L. Forsman, M. Eriksson et al. // *J Pediatr*. - 2013. - № 163. - P. 555-560.
101. Gale, C.R. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes / C.R. Gale, S.M. Robinson, N.C. Harvey et al. // *Eur J Clin Nutr*. - 2008. - № 62 (1). - P. 68-77.
102. Garcion, E. New clues about vitamin D functions in the nervous system / E. Garcion, N. Wion-Barbot, C.N. Montero-Menei et al. // *Trends Endocrinol Metab*. - 2002. - №13 (3). - P. 100-105.
103. Giovannoni, G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers / G. Giovannoni // *Disease Markers*. - 2006. - № 4. - P. 187-196.
104. Glenn, J.D. CNS-targeted autoimmunity leads to increased influenza mortality in mice / J.D. Glenn, M.D. Smith, Pei Xue et al. // *The Journal of Experimental Medicine*. - 2017. - № 2. - P. 297-309.
105. Gombart, A.F. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ / A.F. Gombart // *FASEB J*. - 2005. - № 19. - P. 1067-1077.
106. Grahn, A. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment / A. Grahn, M. Studahl // *Journal of Infection*. - 2015. - № 71(3). - P. 281-293.
107. Gray, M.P. Acute Disseminated Encephalomyelitis / M.P. Gray, M.H. Gorelick // *Pediatric Emergency Care*. - 2016. - № 32 (6). - P. 395-400.
108. Guo, Y. Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center / Y. Guo, L. Jiang // *Int J Infect Dis*. - 2019. - № 82. - P. 106-110.

109. Helia, M. Association Between Acute Infectious Mononucleosis and Vitamin D Deficiency / M. Helia, A. Behrooz, K. Farzin et al. // *Viral Immunology*. - 2016. - № 29 (7). - P. 398-400.
110. Hjalmarsson, C. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson et al. // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* - 2014. - Vol. 19, № 6. - P. 51-58.
111. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2011. - № 96 (7). - P. 1911-1930.
112. Holick, M.F. Nutrition: D-iabetes and D-eath D-efying vitamin D / M.F. Holick // *Nat Rev Endocrinol.* - 2012. - № 8 (7). - P. 388-390.
113. Holick, M.F. Vitamin D: extraskeletal health / M.F. Holick // *Rheum Dis Clin North Am.* - 2012. - № 38 (1). - P. 141-160.
114. Hossein, A. Vitamin D for Health: A Global Perspective / A. Hossein, M.F. Holick // *Mayo clinic proceedings.* - 2013. - № 88 (7). - P. 720-755.
115. Huang, J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies / J. Huang, Xie Zheng-Fu. // *Journal of the Neurological Sciences.* - 2012. - № 313. - P. 79-85.
116. Huhtakangas, J. A. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha,25(OH)₂-vitamin D₃ in vivo and in vitro / J. A. Huhtakangas, C. J. Olivera, J. E. Bishop et al. // *Mol Endocrinol.* - 2004. - № 18 (11). - P. 2660-2671.
117. Iordanidou, M. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities / M. Iordanidou, E. Paraskakis, E. Giannakopoulou et al. // *OMICS.* - 2014. - № 8 (11). - P. 673-681.
118. Johansson, P. Cerebrospinal Fluid (CSF) 25-Hydroxyvitamin D Concentration and CSF Acetylcholinesterase Activity Are Reduced in Patients with Alzheimer's

- Disease / P. Johansson, E.G. Almqvist, J.-O. Johansson et al. // PLoS One. - 2013. - № 8 (11). – P. 1-9.
119. Judd, S.E. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults / S.E. Judd, C.J. Morgan, B. Panwar et al. // Int J Stroke. - 2016. - № 11 (1). - P. 93-102.
120. Karray, E.F. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians / E.F. Karray, I.B. Dhifallah, K. B. Abdelghani et al.// Joint Bone Spine. - 2012. - № 79 (2). - P. 144-148.
121. Kessel, C. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers / C. Kessel, D. Holzinger, D. Foell // Clin Immunol. - 2013. - № 147. - P. 229-241.
122. Kienreich, K. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease / K. Kienreich, M. Grubler, A. Tomaschitz et al. // Indian J Med Res. - 2013. - № 137 (4). - P. 669-679.
123. Kim, B.G. Dilated cardiomyopathy in a 2 month-old infant: a severe form of hypocalcemia with vitamin D deficient rickets / B.G. Kim, S.K. Chang, S.M. Kim et al. // Korean Circ J. - 2010. - № 40 (4). - P. 201-203.
124. Koelman, D. L. H. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome / D. L. H. Koelman, F.J. Mateen // Journal of Neurology. - № 262 (9). - P. 2013-2024.
125. Kuivanen, S. Fatal Tick-Borne Encephalitis Virus Infections Caused by Siberian and European Subtypes / S. Kuivanen, T. Smura, K. Rantanen et al. // Emerging Infectious Diseases. - 2018. - № 24(5). - P. 946-948.
126. Kumar, R. Epidemiological Profile of Acute Viral Encephalitis / R. Kumar, P. Kumar, M.K. Singh et al. // The Indian Journal of Pediatrics. - 2017. - № 85(5). - P. 358-363.
127. Lamers, K. J. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid

- (CSF) and blood of neurological patients / K.J. Lamers, P. Vos, M. Verbeek et al. // *Brain Research Bulletin*. - 2003. - № 61 (3). - P. 261-264.
128. Lange, C.M. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy / C.M. Lange, J. Bojunga, E. Ramos-Lopez et al. // *J Hepatol*. - 2011. - № 54. - P. 887-893.
129. Lapillonne, A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // *MedHypotheses*. - 2010. - № 74 (1). - P. 71-75.
130. Lee, Dong-Hyun. Total 25-hydroxy vitamin D level in cerebrospinal fluid correlates with serum total, bioavailable, and free 25-hydroxy vitamin D levels in Korean population / Lee Dong-Hyun, Kim Jin Hyun, Jung Myeong Hee et al. // *PLoS One*. - 2019. - № 14 (3). – P. 1-13.
131. Lin, J. F. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity / Lin J. F., Chen J. M., Zuo J. H. et al. // *Inflammatory Bowel Diseases*. - 2014. - № 20 (8). - P. 1407-1415.
132. Littlejohns, T. J. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease / T. J. Littlejohns, W.E. Henley, I.A. Lang et al. // *Neurology*. - 2014. - № 83. - P. 920-928.
133. Luo, Y.Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and pediatric Crohn's disease in China: a study based on gene sequencing / Y.Y. Luo, X.L. Shu, H. Zhao et al. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. - 2013. - № 15 (11). - P. 1006-1008.
134. Ma, R. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies / R. Ma, Y. Gu, S. Zhao et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2012. - № 303 (7). - P. 928-935.
135. Maalmi, H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study / H. Maalmi, F.H. Sassi, A. Berraies et al. // *Hum Immunol*. - 2013. - № 74 (2). - P. 234-240.

136. Maka, N. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring / N. Maka, J. Makrakis, H.C. Parkington et al. // *Pediatr Nephrol.* - 2008. - № 23. – P. 55-61.
137. Malcolm, K. Impact of Vitamin D on Infectious Disease / K. Malcolm, A. Jessica, S. Natan et al. // *The American Journal of the Medical Sciences.* - 2015. - № 349 (3). – P. 245-62.
138. Martineau, A.R. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial / A.R. Martineau, P.M. Timms, G.H. Bothamley et al. // *Lancet.* - 2011. - 15; 377(9761). - P. 242–250.
139. Martineau, A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant / A.R. Martineau, D.A.J. Jolliffe, R.L. Hooper et al. // *BMJ.* - 2017. - № 356. - P. 1–14.
140. Martinelli, V. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes / V. Martinelli, G. Dalla Costa, B. Colombo et al. // *Mult Scler.* - 2014. - № 20. - P. 147-155.
141. Mashayekhi, F. Administration of vitamin D3 induces CNPase and myelin oligodendrocyte glycoprotein expression in the cerebral cortex of the murine model of cuprizone-induced demyelination / F. Mashayekhi, Z. Salehi // *Folia Neuropathol.* - 2016. - № 54(3). - P. 259-264.
142. Meligya, B. Epidemiological Profile of Acute Viral Encephalitis in a Sample of Egyptian Children / B. Meligya, D. Kadryb, I.H. Draz et al. // *Journal of Medical Sciences.* - 2018. - № 15; 6(2). - P. 423-429.
143. Mishra, D.K. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women / D.K. Mishra, Y. Wu, M. Sarkissyan et al. // *PLoS One.* - 2013. - № 8 (3). - P. 1-10.
144. Moritani, T. Viral infections and white matter lesions / T. Moritani, A. Capizzano, P. Kirby et al. // *Radiol Clin N Am.* - 2013. - № 52(2). - P. 355-382.

145. Mpandzou, G. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review / G. Mpandzou, E. Ben Haddou, W. Regragui et al. // *Rev Neurol.* - 2016. - № 172 (2). - P. 109-122.
146. Narooie-Nejad, M. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population / M. Narooie-Nejad, M. Moossavi, A. Torkamanzahi et al. // *BioMed Research International.* - 2015. - № 56 (3). – P. 572-6.
147. Nghiem, X.H. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus — related liver diseases / X.H. Nghiem, K. Nguyen, T.B. Mai, P.G. Dao et al. // *BMC Infectious Diseases.* - 2016. - № 16:507. – P. 1-8.
148. Norman, A.W. Fourteenth Workshop on Vitamin D / A.W. Norman, R. Bouillon, J. Adamski // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* - 2010. - № 121(1-2). - P. 1-3.
149. O’Loan, J. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring / J. O’Loan, D.W. Eyles, J. Kesby et al. // *Psychoneuroendocrinology.* - 2007. - № 32 (3). - P. 227-234.
150. Pavan, B. The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: Study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis / B. Pavan, C. Sandra, S. Sonya et al. // *Contemporary Clinical Trials Communications.* - 2014. - № 39 (2). - P. 288-293.
151. Peng, Q.-L. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections / Q.-L. Peng, S.-H. Tao, N. Yu et al. // *International Journal of Neuroscience.* - 2016. - № 127 (1). - P. 1-9.
152. Peter, D. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Peter, J. Vijayakumar, K.R. John et al. // *Lancet Infect Dis.* - 2015. - № 15 (5). - P. 528-534.
153. Pludowski, P. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and

- mortality-a review of recent evidence / P. Pludowski, M.F. Holick, S. Pilz et al. // *Autoimmun Rev.* - 2013. - № 12 (10). - P. 976-989.
154. Ramagopalan, S.V. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / S.V. Ramagopalan, A. Heger, A.J. Berlanga et al. // *Genome Research.* - 2010. - № 20 (10). - P. 1352-1360.
155. Ramirez, K.A. Comparing molecular quantification of herpes simplex virus (HSV) in cerebrospinal fluid (CSF) with quantitative structural and functional disease severity in patients with HSV encephalitis (HSVE): implications for improved therapeutic approaches / K.A. Ramirez, A.F. Choudhri, A. Patel et al // *Journal of Clinical Virology.* - 2018. - V. 107. - P. 29-37.
156. Rellosa, N. Neurologic manifestations of pediatric novel H1N1 influenza infection / N. Rellosa, K.C. Bloch, A. Shane et al. // *Pediatr Infect Dis J.* - 2011. - № 30 (2). - P. 165-167.
157. Rohlwink, U.K. Biomarkers of Cerebral Injury and Inflammation in Pediatric Tuberculous Meningitis / U.K. Rohlwink, K. Mauff, K.A. Wilkinson et al. // *Clin Infect Dis.* - 2017. - № 15; 65 (8). - P. 1298-1307.
158. Runia, T.F. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis / T.F. Runia, W.C. Hop, Y.B. de Rijke et al. // *Neurology.* - 2012. - № 79 (3). - P. 261-266.
159. Sabetta, J.R. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults / J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani et al. // *PLoS One.* - 2010. - № 5 (6):0011088. – P. 1-8.
160. Salzer, J. Epstein-Barr virus antibodies and vitamin D in prospective multiple sclerosis biobank samples / J. Salzer, M. Nyström, G. Hallmans et al. // *Multiple Sclerosis Journal.* - 2013. - № 19 (12). - P. 1587-1591.
161. Shi, L.-min. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin -1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures / L.-min Shi, R.-jie Chen, H. Zhang et al. // *Gong J Child's Nervous System.* - 2017. - Vol. 33, Issue 5. - P. 805-811.

162. Shikha, J. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances / J. Shikha, P. Bhupeswari, Ch. Bhatt Girish // *Pathogens and Global Health*. - 2014. - № 5:108. - P. 216-222.
163. Sibley, W.A. Infection and immunization in multiple sclerosis / W.A. Sibley, J.M. Foley, N. Y. *Ann. Acad. // Sci.* - 1965. - № 122. - P. 457-466.
164. Simon, K.C. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics / K.C. Simon, K.L. Munger, A. Ascherio // *Curr Opin Neurol.* - 2012. - № 25 (3). - P. 246-251.
165. Singh, T.D. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome / T.D. Singh, J.E. Fugate, A.A. Rabinstein // *Neurology.* - 2015. - № 27. - P. 359-366.
166. Sipponen, T. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease / T. Sipponen, K.L. Kolho // *Scand J Gastroenterol.* - 2010. - № 45. - P. 872-877.
167. Sokhan, A. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis / A. Sokhan, Y. Zots, A. Gavrylov et al. // *Georgian Med News.* - 2017. - № 270. - P. 65-69.
168. Song, G.G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis / G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee // *Z Rheumatol.* - 2016. - № 75 (3). - P. 322-329.
169. Soyfoo, M.S. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus / M.S. Soyfoo, J. Roth, T. Vogl, R. Pochet, G.U.Y. Decaux // *J Rheumatol.* - 2009. - №36. - P. 2190-4.
170. Tachimoto, H. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. Tachimoto, H. Mezawa, T. Segawa et al. // *Allergy.* - 2016. - № 71. - P. 1001-1009.

171. Tantawy, M. Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD / M. Tantawy, M. Amer, T. Raafat et al. // *Meta Gene*. - 2016. - № 9. - P. 42-46.
172. Temaimi, R.A. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait / R.A. Temaimi, A. Enezi, A. Serri et al. // *PLOS ONE*. - 2015. - № 10 (11). – P. 1-10.
173. Tizaoui, K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case–control studies / K. Tizaoui, W. Kaabachi, A. Hamzaoui et al. // *Cellular & Molecular Immunology*. - 2015. - № 12. - P. 243-252.
174. Tran, B. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial / B. Tran, B.K. Armstrong, P.R. Ebeling // *J Clin Nutr*. - 2014. - № 99. - P. 156-161.
175. Tripathy, S. K. Clinico-epidemiological Study of Viral Acute Encephalitis Syndrome Cases and Comparison to Nonviral Cases in Children from Eastern India / S.K. Tripathy, P. Mishra, B. Dwibedi et al. // *J Glob Infect Dis*. - 2019. - № 11(1). - P. 7-12.
176. Tukvadze, N. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial / N. Tukvadze, E. Sanikidze, M. Kipiani et al. // *Am J Clin Nutr*. - 2015. - № 102 (5). - P. 1059-1069.
177. Turnier, J.L. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity / J.L. Turnier, N. Fall, Sh. Thornton et al. // *Arthritis Res Ther*. - 2017. - № 19: 242. – P. 1-11.
178. Uitterlinden, A.G. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B.J. van Meurs et al. // *Review. Gene*. - 2004. - № 338. - P. 143-156.
179. Urashima, M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki et al. // *Am J Clin Nutr*. - 2010. - № 91 (5). - P. 1255-1260.

180. Vatn, M.H. Inflammatory bowel disease / M.H. Vatn, A.K. Sandvik // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 2015. - № 50 (6). - P. 748-762.
181. Venkatesan, A. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome / A. Venkatesan, J.E. Fugate, A.A. Rabinstein // *Neurology*. - 2015. - № 27. - P. 359-366.
182. Venturini, E. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children / V. Elisabetta, L. Facchini, N. Martinez-Alier et al. // *BMC Infectious Diseases*. - 2014. - № (1):652. – P. 1-10.
183. Vidigal, V. M. Genetic polymorphisms of vitamin D receptor (VDR), CYP27B1 and CYP24A1 genes and the risk of colorectal cancer / V.M. Vidigal, T.D. Silva, de Oliveira J. et al. // *Int J Biol Markers*. - 2017. - № 4; 32 (2). - P. 224–230.
184. Visser, D.H. Seasonal variation in the incidence rate of tuberculous meningitis is associated with sunshine hours / D.H. Visser, J.F. Schoeman, A.M. VAN Furth // *Epidemiol Infect*. - 2013. - № 141 (3). - P. 459-462.
185. Walshan, N. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease / N. Walshan, R. Sherwood // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. - 2016. - № 9. - P. 21-29.
186. Wang, G. Osteopontin, Bone Morphogenetic Protein-4, and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in the Susceptibility and Clinical Severity of Spinal Tuberculosis / G. Wang, L. Xie, J. Hu et al. // *Cell Physiol Biochem*. - 2017. - № 41 (5). - P. 1881-1893.
187. Wang, L. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men / L. Wang, J. Ma, J.E. Manson et al. // *Jur J Nutr*. - 2013. - № 52 (7). - P. 1771-1779.
188. Wei, S.Q. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis / S.Q. Wei, H.P. Qi, Z.C. Luo et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. - 2013. - № 26 (9). - P. 889-899.
189. Weissert, R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis / R. Weissert // *J Neuroimmune Pharmacol*. - 2013. - № 8 (4). - P. 857-866.

190. Whitehouse, A.J. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development / A.J. Whitehouse, B.J. Holt, M. Serralha et al. // *Pediatrics*. - 2012. - № 129 (3). - P. 485-493.
191. Wright, E.K. Calprotectin or lactoferrin: do they help / E.K. Wright // *Digestive Diseases*. - 2016. - № 34 (1-2). - P. 98-104.
192. Xia, S. An analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Crohn's disease / S. Xia, X. Lin, M. Guo et al. // *Nei Ke Za Zhi*. - 2015. - № 54 (7). - P. 601-606.
193. Xia, S. Associations of ulcerative colitis with vitamin D receptor gene polymorphisms and serum levels of 25-hydroxyl vitamin D / S. Xia, X. Xia, W. Wang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. - 2014. - № 94 (14). - P. 1060-1066.
194. Xue, L.N. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and crohn's disease: a meta-analysis inflamm bowel / L.N. Xue, K.Q. Xu, W. Zhang et al. // *Inflamm Bowel Dis*. - 2013. - № 19 (1). - P. 54-60.
195. Yesil, S. Vitamin D receptor polymorphisms in immune thrombocytopenic purpura / S. Yesil, H.G. Tanyildiz, S.A. Tekgunduz et al. // *Pediatr Int*. - 2017. - № 59 (6). - P. 682-685.
196. Yim, S. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D (3) / S. Yim // *J Cyst Fibros*. - 2007. - № 6. - P. 403-410.
197. Yokoyama, S. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial / S. Yokoyama, Y. Takahashi, C. Kawakami et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. - 2014. - № 21 (5). - P. 348-356.
198. Yu, J. Vitamin D₃-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AbPP transgenic mice / J. Yu, M. Gattioni-Celli, H. Zhu et al. // *J Alzheimers Dis*. - 2011. - № 25 (2). - P. 295-307.
199. Zhang, J.W., Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to bone and joint tuberculosis in Chinese Han population / J.W.

- Zhang, Q. Zhang, D.B. Qu et al. // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. - 2017. - № 37 (5). - P. 704-706.
200. Zhang, L.Y. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children / L.Y. Zhang, Y. Li, M.F. Jin // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. - 2014. - № 16 (4). - P. 380-383.
201. Zhao, G. Membrane localization, Caveolin-3 association and rapid actions of vitamin D receptor in cardiac myocytes / G. Zhao, R.U. Simpson // Steroids. - 2010. - № 75(8-9). - P. 555-559.