

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи

Мазаева Екатерина Михайловна

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТЕКАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗА ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

14.01.09 – инфекционные болезни

14.03.10 –клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Н.В. Скрипченко

Доктор биологических наук

Л.А. Алексеева

Санкт - Петербург

2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Клинические проявления нарушения интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей.....	11
1.2. Современные представления о cerebrospinalной жидкости и ее роли в функционировании центральной нервной системы.....	16
1.3. Состав cerebrospinalной жидкости в норме и при патологии.....	21
1.4. Цитокины в cerebrospinalной жидкости при нейроинфекционных заболеваниях.....	25
1.5. Белки острой фазы в cerebrospinalной жидкости при нейроинфекционных заболеваниях.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Материалы исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Клинический мониторинг.....	39
2.2.2. Этиологические методы диагностики	40
2.2.3. Клинико-лабораторная диагностика	41
2.2.4. Инструментальные методы исследования.....	43
2.2.5. Статистические методы.....	43
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ, ВОЗРАСТА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	45
3.1. Клиническая характеристика бактериальных гнойных менингитов у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.....	45
3.2. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей в	

зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.....	51
3.3. Клиническая характеристика вирусных энцефалитов у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.....	54
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ ДЕТЕЙ.....	58
4.1. Цитокины и белки острой фазы в цереброспинальной жидкости у детей без менингита (контрольная группа).....	58
4.2. Характеристика клинического анализа цереброспинальной жидкости у больных нейроинфекциями.....	59
4.3. Цитокины и белки острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей.....	62
4.4. Цитокины и белки острой фазы в цереброспинальной жидкости при серозных менингитах и вирусных энцефалитах у детей.....	69
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Нейроинфекционные заболевания у детей продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с их повсеместной распространенностью, тяжестью течения и высоким процентом инвалидизирующих последствий (Скрипченко Н.В., 2013). Тяжесть течения и исход нейроинфекционного процесса определяется этиологией заболевания, адекватностью терапии и своевременной диагностикой осложнений (Сорокина М.Н., 2004; Лобзин В.С., 2010; Скоромец А.А., 2011; Исаков В.А., 2012). По современным представлениям ведущая роль в патогенезе нейроинфекций отводится патологическим процессам, происходящим в забарьерной зоне, то есть за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) и приводящим к изменениям интратекального гомеостаза. Интратекальный гомеостаз - динамическое взаимодействие всех компонентов цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), направленное на сохранение устойчивого состояния для обеспечения оптимального функционирования ЦНС (Макаров А.Ю. 2009). Приоритетное значение в дисфункции интратекального гомеостаза принадлежит нарушению нейроиммунных механизмов центральной нервной системы (ЦНС). Начало формирования этих процессов связано с повышением проницаемости ГЭБ и проникновением в ЦНС инфекционных агентов, выступающих в роли триггера клеток иммунного реагирования (Железникова Г.Ф., 2008; Архипов Г. С., 2005; Данилов Д. Е., 2005; Пикалюк В.С., 2010; Karen Edmond, 2011). Известно, что при нейроинфекциях патологический процесс происходит как в крови, что обусловлено вирусемией и бактериемией, так и в интратекальном пространстве, куда поступают микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности в связи с увеличением проницаемости ГЭБ (Лобзин Ю.В., 1988; Одинак М.М., 2009). Так, в результате микробной инвазии развивается гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулированными клетками эндотелия мозговых сосудов, астроцитов, микроглии. Цитокины активируют фосфолипазу А₂ и рецепторы адгезии эндотелия, что способствует повышению проницаемости ГЭБ и

проникновению белков острой фазы, лейкоцитов в ЦСЖ. С другой стороны, повреждение эндотелия сосудов приводит к нарушению гемо- и ликвородинамики, развитию вазогенного отека головного мозга (ОГМ) и эндотелиальной дисфункции с развитием церебрального васкулита (Эмануэль В.Л., 2002; Егорова Е.С., 2009). Вследствие этих патологических процессов происходит усиленное поступление в ЦСЖ высоко- и низкомолекулярных компонентов, действие которых направлено на устранение токсинов микроорганизмов, продуктов метаболизма, свободных радикалов, регуляцию кровотока и иммунных реакций, трофику нервной ткани. Однако при избыточном поступлении они способствуют чрезмерному воспалению, ОГМ, повреждению мозговой паренхимы (Карасев В.В., 2002). Степень выраженности интратекального воспаления определяет тяжесть течения и исход заболевания.

В современной литературе дискутируются вопросы о значении про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы (БОФ) для дифференциальной диагностики, оценки тяжести воспалительного процесса в ЦНС. По мнению ряда авторов (Протасеня И.И., 2010; Нартов П.В., 2011; Baricello T., 2009; Kleine T. O., 2009; Hsieh C.C., 2009; Pinto Junior, 2011; Namedi A., 2012; Wosiaga- Jasik M., 2012) определение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ целесообразно для дифференциальной диагностики менингитов, оценки тяжести воспалительного процесса в ЦНС и прогноза его течения. Показано значение изменений белков и пептидов ЦСЖ в патогенезе и клинической лабораторной диагностике нейроинфекционных заболеваний у детей (Алексеева Л.А., 2010). В то же время закономерности развития интратекального воспаления и участие в них цитокинов и БОФ остаются не выясненными. Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения состояния интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения патогенетических механизмов нейроинфекционных заболеваний и значение цитокинов и белков острой фазы для клинической лабораторной диагностики. Практически отсутствуют исследования, касающиеся их динамики при различных нозологических формах нейроинфекционных заболеваний у детей, диагностической и прогностической значимости, что обуславливает актуальность данной темы.

Цель исследования. Охарактеризовать состояние интрацеребрального гомеостаза при нейроинфекциях у детей путем исследования цитокинов и белков острой фазы в цереброспинальной жидкости.

Задачи:

1. Изучить особенности клинических проявлений нейроинфекций у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
2. Определить динамику белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
3. Охарактеризовать содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.
4. Сопоставить динамику белков острой фазы и цитокинов при бактериальных гнойных менингитах у детей.
5. Определить диагностическое и прогностическое значение белков острой фазы и цитокинов при нейроинфекциях у детей.

Научная новизна исследования

Установлено, что при бактериальных гнойных менингитах в 40% случаев имела место крайняя степень тяжести заболевания у детей с гемофильными менингитами в возрасте от 1-го до 3-х лет, осложненная развитием отека головного мозга. При серозных менингитах у детей заболевание имело

среднетяжелую степень тяжести вне зависимости от возраста и этиологии. Вирусные энцефалиты во всех возрастных группах имели тяжелую степень тяжести, с развитием неврологического дефицита. Особенно тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты с развитием в 60% фокальных судорог и гемипарезов.

Выявлено, что при серозных менингитах, бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах изменения концентраций белков острой фазы и цитокинов в цереброспинальной жидкости зависели от этиологии, возраста и степени тяжести заболевания, что являлось определяющим в формировании характера течения заболевания. Установлен характер изменений провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4) цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах, серозных менингитах и вирусных энцефалитах, показана их прогностическая и патогенетическая роль в формировании тяжести заболевания.

Определено значение белков острой фазы (СРБ вч, альбумин, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобин, трансферрин) для мониторинга за течением заболевания и эффективностью терапии при бактериальных гнойных менингитах. Доказана возможность определения концентрации гаптоглобина в цереброспинальной жидкости для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей. Представлена концепция патогенеза нейроинфекций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование белков острой фазы, про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ при нейроинфекциях у детей позволяет не только уточнить патогенез заболевания, но и провести дифференциальную диагностику между серозным и гнойным характером воспаления оболочек мозга, прогнозировать тяжесть течения заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть нейроинфекций у детей связана с изменениями в интратекальном пространстве, которые характеризуются увеличением белков острой фазы, про-

и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости и являются определяющими в формировании характера течения, тяжести и исходов заболевания.

2. Для дифференциальной диагностики серозного и гнойного интратекального воспаления может быть использовано определение в ЦСЖ уровня гаптоглобина: при концентрации, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит.

3. Прогнозирование степени тяжести бактериальных гнойных менингитов у детей базируется на определении уровня ИЛ-10, альфа 1- антитрипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания, что позволяет также оценить адекватность терапии и проводить её своевременную коррекцию.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется обследованием 114 пациентов с нейроинфекционными заболеваниями, применением современных методов клинко-лабораторной диагностики и адекватной статистической обработкой полученных данных с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 для Windows.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на III Российской НПК «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» (Москва, 2012г); XXX III итоговой научно - практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт - Петербург, 2013); на научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии -2013» (Санкт - Петербург, 2013); III Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); IV Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт – Петербург, 2013); V российском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, инновации, достижения» (Санкт – Петербург, 2013); VIII Ежегодной Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения» (Санкт –Петербург, 2013); X Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2013); на VI Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний» (Санкт -Петербург, 2013).

Работа удостоена диплома II степени на конкурсе молодых ученых в рамках XII Конгресса детских инфекционистов России (Москва, 2013).

Внедрение результатов научных исследований в практику

Результаты исследований внедрены в практику работы отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИДИ ФМБА России, инфекционных отделений Детской инфекционной больницы №5 Н.Ф. Филатова г. Санкт - Петербурга, Архангельской областной детской клинической больницы им П. Г. Выжлецова, Вологодской детской областной больницы и республиканской детской больницы республики Коми, г. Сыктывкар.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано: 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи, в журналах не входящих в перечень ВАК, 10 – в материалах научно - практических конференций, оформлена 1 заявка на изобретение (приоритетная справка № 2013158789 от 27.12.2013 г «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей»).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология проведения и дизайн комплексного научного исследования, выполнен сбор, статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы. Автором осуществлялся клинико-диагностический и терапевтический мониторинг больных. Автор принимал участие в выполнении биохимических и цитологических методов исследования. Автором проанализированы и обобщены полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 28-ю таблицами, 5-ю рисунками. Список литературы включает 130 источников: 82 отечественных и 48 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические проявления нарушений интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей

В структуру инфекционных заболеваний центральной нервной системы входят различные по патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям нозологические формы. При острых нейроинфекциях в детском возрасте особенно выражен синдромологический полиморфизм, выделяют неспецифические и специфические синдромы. Специфичность поражения определяется рядом факторов: свойствами возбудителя, его вирулентностью и тропизмом, характером морфологических изменений, а также состоянием иммунной системы организма. Неспецифические синдромы нередко доминируют в клинической картине заболевания, их выраженность зависит от степени нарушения интратекального гомеостаза. К ним следует отнести синдром менингизма, синдромы ликвородинамических расстройств (поражение ликворной системы), энцефалитические реакции и отек мозга (при поражении вещества головного мозга). Часто эти синдромы при различных инфекционных и ряде соматических заболеваний могут быть причиной ошибочной диагностики нейроинфекции.

В ходе многолетних исследований, направленных на изучение клинических особенностей нейроинфекционных заболеваний, выявлены некоторые особенности течения различных нозологических форм. Известно, что на течение и исход БГМ существенное влияние оказывает выраженность интратекального воспаления, обуславливающего гемо-ликвороциркуляторные и ишемические нарушения мозга (63, 72). Накопленный опыт изучения БГМ позволил выявить ряд характерных черт заболевания, таких как полиморфизм клинических проявлений, тяжесть течения, высокий риск летальности и инвалидизации. Известно, что для БГМ характерно острое или подострое начало заболевания в

зависимости от этиологии заболевания (31, 65). По данным Макаровой Т.Е., Молочного В.П., Скрипченко Н.В. в начале заболевания отмечается выраженный общеинфекционный синдром (гипертермия до 39-40°, вялость); общемозговые проявления (головная боль, повторные рвоты, двигательное беспокойство), менингеальные симптомы (выбухание родничка, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Лессажа); симптомы поражения головного мозга (нарушение сознания, очаговая симптоматика) (38, 40, 63). Клинические проявления нарушений интратекального гомеостаза обусловлены возрастом пациентов. Так, у новорожденных детей развитие БГМ совпадает с генерализацией инфекции, проявляется выраженным токсикозом, судорогами, в некоторых случаях развивается кома. У детей грудного возраста нередко остро возникают беспокойство, сменяющееся выраженной вялостью, немотивированный крик, срыгивания, гиперестезия, запрокидывание головы, выбухание и напряжение большого родничка, тогда как менингеальные симптомы часто отсутствуют. Нередко в первые 2-е суток развиваются судороги. У детей более старшего возраста заболевание начинается с появления выраженной головной боли, повторных рвот, угнетения сознания, менингеальные симптомы резко выражены. Позднее, на 2-4-й день, чаще при несвоевременном лечении, выявляется очаговая неврологическая симптоматика: косоглазие, судороги, гемипарезы (11, 45, 63). Это свидетельствует о возрастных клинических особенностях проявлений нарушений интратекального гомеостаза, однако механизмы их формирования до конца не ясны.

Особое внимание в последние годы уделяется изучению особенностей возбудителей как ведущему фактору, обуславливающему разнообразие клинических проявлений бактериальных гнойных менингитов. Анализ данных многолетних исследований в области изучения клинической картины выявил особенности течения БГМ, вызванных наиболее часто встречающимися возбудителями. Так, в работах Скрипченко Н.В. и соавт., Макаровой Т.В. и соавт. установлено, что начало менингококкового менингита преимущественно острое

(37, 56). БГМ менингококковой этиологии часто сопровождается гемодинамическими нарушениями, вплоть до развития септического шока. Характерно наличие геморрагической сыпи, появляющееся, как правило, на второй волне гипертермии (10, 11, 29, 68, 82). По данным М.Н. Сорокиной, Н.В. Скрипченко, Е.Б. Ершова, А. Namedі выявлено возникновение ранних и поздних артритов, миокардиодистрофии, миокардитов, полисерозитов (11, 61, 101). Развитие интракраниальных осложнений (субдуральный выпот, инфаркты), нейросенсорной тугоухости, в острый период болезни отмечается значительно реже, чем при менингитах другой этиологии (10, 45, 72). Известно, что при гемофильном менингите начало заболевания, как правило, подострое, на фоне острых респираторных инфекций, отитов. Большинство заболеваний приходится на возраст от 1,5 до 3-х лет жизни. В дебюте заболевания у трети больных отмечается наличие геморрагической сыпи (34, 38). Менингит часто сочетается с наличием экстракраниальных очагов гемофильной инфекции (отит, артрит, пневмония). Остаточный неврологический дефицит формируется у 35-40% переболевших, в 5-12% отмечается развитие нейросенсорной тугоухости (10, 29, 115). При пневмококковом менингите отмечается быстрое нарастание общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов. Часто заболевание осложняется развитием отека головного мозга. Для ПМ характерно быстрое развитие судорожно-коматозного состояния на 3-4 сутки болезни. Отмечается выраженный менингеальный синдром. В исходе часто формируется неврологический дефицит: нейросенсорная тугоухость, двигательные нарушения, симптоматическая эпилепсия (65, 81, 100, 109, 115). Летальный исход происходит в следствие некупируемого ОГМ с дислокацией ствола головного мозга.

Исследования Скрипченко Н.В. (2012), Макаровой Т.Е. (2008), Комаровой Т.В. (2010), Протасеня И.И. (2011) клинической картины серозных менингитов позволили выявить ряд характерных признаков заболевания (20, 21, 25, 51, 61). При серозных менингитах доминирует общемозговая и менингеальная симптоматика. Известно, что в большинстве случаев, заболевание протекает в

среднетяжелой форме и, как правило, имеет благоприятный исход (12, 20, 28, 51). По данным литературы начало болезни характеризуется клиническими проявлениями остро возникающего гипертензионно-гидроцефального синдрома, за счет нарушения интратекальной продукции и оттока ЦСЖ (выраженные головные боли распирающего характера с преимущественной локализацией в лобно-височных областях, повторные рвоты) (20, 23, 51, 54, 55). В начале заболевания практически у всех больных наблюдается интоксикация различной степени выраженности. В работах Ешмолова С.Н., Коморовой Т.В., Протасеня И.И. показано, что практически все дети имеют проявления менингеального синдрома, что является отображением нарушения интратекального гомеостаза (12, 24, 52, 56). В работах М.Н. Сорокиной(2004), С.Н. Ешмолова (2008) установлено, что у детей младшего возраста ведущими клиническими признаками являются недомогание, сонливость (12, 66). По данным С.Н. Ешмолова, Протасеня И.И., при менингитах энтеровирусной этиологии нередко отмечается сочетание менингита с другими клиническими формами энтеровирусной инфекции, такими как эпидемическая миалгия, артралгия, герпангина, энтеровирусная экзантема, кишечная форма (12, 51). При менингитах смешанной этиологии клиническая картина отличается полиморфизмом, например, наличие симптомокомплекса менингита в сочетании с мигрирующая эритемой при боррелиозных менингитах (4). Практически все пациенты выписываются с выздоровлением, однако в ряде случаев наблюдалось затяжное течение болезни (20, 21, 52).

Анализ литературных данных по вирусным энцефалитам показал, что выраженность нарушения интратекального гомеостаза обусловлена поражением вещества головного мозга, что в клинической картине проявляется нарушением сознания различной степени тяжести, очаговой неврологической симптоматикой, нарушением витальных функций (59, 66, 96, 119). Известно, что в начале заболевания могут присутствовать повышение температуры тела (от субфебрильных до фебрильных цифр), головная боль, повторные рвоты.

Основополагающими признаками являются расстройства сознания различной степени вплоть до комы, очаговая неврологическая симптоматика (моно -, геми - и тетрапарезы, параличи, симптомы поражения черепных нервов, нарушения в рефлекторной сфере, чувствительности и др.), судорожный синдром, психические нарушения (61). При некоторых вирусных энцефалитах наблюдаются интеллектуально-мнестические расстройства, нарушение высших корковых функций (аграфия, алексия, акалькулия) (6, 58, 59). Клиническая картина энцефалитов имеет особенности в зависимости от этиологии и формы заболевания, определяющей максимальную топику неврологических нарушений. В исследованиях Скрипченко Е.Ю., Деконенко Е.П. установлено, что при ветряночных энцефалитах наиболее часто встречается церебеллярная форма с преобладанием в клинической картине статической и динамической атаксии. При церебральной форме первыми симптомами заболевания были мозжечковые нарушения, которые нередко сопровождались нарастанием отека головного мозга(6, 59). Клиника герпесвирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов развивается остро и характеризуется: гипертермией, судорогами с нарушением сознания, менингеальными симптомами, эпилептическими припадками. Типичным вариантом герпетического энцефалита являются заболевания с острым началом, быстрым прогрессированием общемозговых и очаговых симптомов с летальным исходом в первые 3-4 недели болезни или стабилизацией процесса. Возможны другие варианты течения заболевания: подострое, волнообразное, прогрессирующее (6, 59). При клещевых энцефалитах в подавляющем большинстве случаев в клинической картине отмечается доминирование менингеальной и очаговой симптоматики. Нередко отмечается судорожный синдром, в большинстве случаев преобладают тонико-клонические судороги. Менингоэнцефалитическая форма у всех детей сопровождается поражением черепных нервов (62, 96).

Ведущее значение в формировании различных клинических проявлений нейроинфекционных заболеваний принадлежит нарушению гемо - и

ликвороциркуляции, воспалительным процессам в оболочках и ткани мозга, что обуславливает интерес к изучению изменений состава ЦСЖ и его связи с клиническими проявлениями заболевания. Таким образом, особенности клинических проявлений нейроинфекционных заболеваний освещены в литературе достаточно подробно. В последние годы вырос интерес к изучению возрастных аспектов нейроинфекционных заболеваний, но, несмотря на это, клинические проявления в разных возрастных группах в зависимости от этиологии заболевания освещены не достаточно.

1.2. Современные представления о ЦСЖ и ее роли в функционировании ЦНС

Актуальность исследования свойств цереброспинальной жидкости обусловлена ее важной физиологической ролью, участием в нейрогуморальной регуляции деятельности ЦНС и всего организма в целом. Цереброспинальная жидкость (синонимы: спинномозговая жидкость, ликвор) — прозрачная жидкость, заполняющая полости желудочков мозга, субарахноидальное пространство головного мозга и спинномозговой канал, периваскулярные и перицеллюлярные пространства в ткани мозга. Состав цереброспинальной жидкости формируется в процессе обмена веществ между мозгом, кровью и тканевой жидкостью, включая все компоненты ткани мозга (49,64). Оптимальный физико-химический состав ликвора является необходимым условием для нормального функционирования мозга и всего организма. Изменения в составе ликвора, происходят медленнее, они более стойки, чем в веществе мозга, поэтому биохимическое исследование ЦСЖ дает возможность судить о длительно совершающихся метаболических процессах, лежащих в основе заболеваний (49).

Цереброспинальная жидкость заключена в основном в боковых, III и IV желудочках головного мозга, Сильвиевом водопроводе, цистернах головного мозга и в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга (3). Общее количество ликвора в организме — 110-200 мл, что составляет около 10%

от массы головного мозга (у новорожденных – до 80 мл, у детей до 1 года – до 150 мл, у детей старше 12 лет и взрослых – 200 мл). Объем суточной продукции ликвора составляет от 240 до 1150 (в среднем 400-600) мл в норме, однако при патологии продукция ЦСЖ может быть значительно большей (32). Существует 2 механизма образования ЦСЖ. Первым механизмом (80%) является продукция, осуществляемая сосудистыми сплетениями желудочков головного мозга путём активной секреции железистыми клетками. Сосудистое сплетение содержит элементы гематоликворного барьера, представляющего собой часть барьерной системы ЦНС, в которую также включают гематоэнцефалический и ликвороэнцефалический барьеры (26). Вторым механизмом образования ЦСЖ (20%) является диализ крови через стенки кровеносных сосудов и эпендиму желудочков мозга, которые функционируют как диализные мембраны. В продукции ЦСЖ помимо структурных элементов желудочков мозга принимает участие сосудистая сеть мозга и его оболочек, а также нейроны и микроглия (3).

Цереброспинальная жидкость находится в состоянии непрерывной циркуляции, омывая головной и спинной мозг. Из боковых желудочков мозга через межжелудочковое отверстие (отверстие Монро) она поступает в III желудочек, затем через водопровод среднего мозга — в IV желудочек, большая часть жидкости через срединную апертуру (отверстие Мажанди) и латеральные апертуры (отверстия Лушки) переходит в цистерны основания мозга, до борозды среднего мозга (сильвиева борозда) и поднимается в субарахноидальное пространство полушарий большого мозга – это боковой путь циркуляции ликвора (49). В настоящее время установлено, что существует и другой путь циркуляции цереброспинальной жидкости из мозжечково-мозговой цистерны в цистерны червя мозжечка, через охватывающую цистерну в субарахноидальное пространство медиальных отделов полушарий головного мозга – центральный путь циркуляции ликвора. Циркуляция цереброспинальной жидкости зависит от градиента гидростатического давления в ликворных путях, пространствах мозга,

обусловленного пульсацией внутричерепных кровеносных сосудов, изменениями венозного давления и положения тела в пространстве (32).

Отток ЦСЖ происходит в венозную систему при наличии дифференциала давления на границе цереброспинальной жидкости и венозной крови. Отток значительной части происходит путем фильтрации в синусы твердой мозговой оболочки через пахионовы грануляции, во внутреннюю яремную вену, а также через периневральные пространства черепных и спинномозговых нервов в лимфатическую систему. Резорбция ликвора осуществляется эпендимой желудочков и сосудистыми сплетениями через межклеточные пространства головного мозга в его сосудистую систему (3, 32). Таким образом, как при гиперпродукции, так и при нарушении оттока ЦСЖ развивается внутричерепная гипертензия.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является физиологическим фильтром между головным мозгом и кровеносной системой, который регулирует проникновение циркулирующих в крови токсинов, микроорганизмов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. ГЭБ представляет собой барьерно-транспортную систему, с высокой селективной проницаемостью для различных веществ. Компоненты ГЭБ, функционируя как единое целое, сами обладают регуляторной функцией, влияя на проницаемость молекул физиологически активных веществ (3, 32, 64).

Гематоэнцефалический барьер состоит из нескольких слоев. Со стороны нервной ткани к базальной мембране примыкает астроцитарная муфта (слой астроцитов), покрывающая до 90% поверхности гематоэнцефалического барьера. Со стороны полости кровеносного капилляра располагается двухмембранный слой эндотелиоцитов. Взаимодействие эндотелиальных клеток друг с другом происходит посредством сети плотных контактов. Перивентрикулярная область и эпендима являются основным субстратом барьера и определяют состав ликвора, а мерцание ресничек эпендимоцитов обеспечивает передачу информации (3, 46). Астроциты являются одной из основных составляющих ГЭБ, участвуют в

регуляции развития и формировании ГЭБ, стимулируют синтез миелина олигодендроцитами, являются компонентами транспортной системы для метаболитов нейрональных структур и способствуют регенерации эндотелия (46). Также они играют важную роль в защите мозга от проникновения клеток иммунной системы, также как эндотелиоциты.

Избирательный транспорт соединений из крови в головной мозг связан с гистоморфологическими особенностями ГЭБ: микроанатомической организацией, низким уровнем пиноцитоза, специфичностью рецепторов, высокой трансэндотелиальной резистентностью, наличием ферментных систем, разрушающих провоспалительные цитокины. Капилляры мозга имеют сплошную базальную мембрану, плотные межэндотелиальные контакты. Характерным является отсутствие пор между эндотелиоцитами. Плотные контакты ГЭБ предотвращают поступление в мозг веществ более 10—15 нм в диаметре. Существуют активные транспортные системы эндотелий – астроглия – межклеточное пространство-нейрон, посредством которых происходит перераспределение метаболитов между нейронами и системой крови. Обратный транспорт питательных веществ, метаболитов из мозга в кровь происходит с помощью специфических транспортных молекул. К функциональным расстройствам приводит нарушение проницаемости ГЭБ и в дальнейшем может привести к органическому поражению ЦНС (32, 46, 69).

Существует 3 механизма поступления питательных веществ из крови в интерстициальную жидкость мозга: 1) облегченная диффузия (без затрат энергии); 2) активный транспорт (с использованием энергии); 3) эндоцитоз. В обратном направлении метаболиты поступают посредством специфических транспортных молекул (3).

Гемато-ликворный барьер - часть барьерной системы, ограничивает ЦНС от кровеносного русла, образован паутинной оболочкой и эпителиальными клетками, выстилающими сосудистое сплетение. Через него из крови в ЦСЖ поступают нуклеотиды, витамины - вещества необходимые в небольших

количествах. Суммарная поверхность гемато-ликворного барьера много меньше в сравнении с ГЭБ (3, 64). Эпителиоциты сосудистого сплетения способны синтезировать и секретировать в ЦСЖ преальбумин, вазопрессин, а также нейротрофические факторы, факторы роста фибробластов и эндотелия (26, 121). Дендритные клетки сосудистого сплетения экспрессируют антигены МНС-II и кластеры дифференцировки CD11b, CD14, CD32, CD68, а также ИЛ-10. Это свидетельствует об иммуносупрессивной роли дендритных клеток (26, 90).

Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер могут проникать цитокины и некоторые иммуноглобулины в небольших количествах. Цитокины повреждая мозговой эндотелий, активируют фосфолипазу А₂, запускается цикл арахидоновой кислоты с выработкой лейкотриена В₄, простагландинов, что приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, индуцируется хемотаксис, что приводит к воспалению в ЦСЖ, как следствие повышению ВЧГ, развитию вазогенного отека головного мозга (64, 72).

Таким образом, гематоэнцефалический барьер, является регулятором состава цереброспинальной жидкости, контролирует переход из крови в ЦСЖ различных веществ, защиту от чужеродных компонентов, а также переход в кровь различных метаболитов из ЦНС. Современные данные литературы о структуре и физиологии ликворной системы свидетельствуют о близком контакте с тканью ЦНС, что обеспечивает проникновение в ликвор метаболитов мозга и позволяет судить об изменениях, происходящих в мозговой паренхиме при ее заболеваниях.

1.3. Состав цереброспинальной жидкости в норме и патологии

При подозрении на нейроинфекционный процесс проведение люмбальной пункции является обязательной манипуляцией, так как только исследование ликвора отражает реальное состояние процессов, происходящих в интратекальном пространстве. Она имеет как диагностическое, так и лечебное значение (уменьшение внутричерепной гипертензии) (7, 9, 88, 91, 98, 129, 130).

Давление ЦСЖ в положении на боку составляет 100-180 мм вод. ст., в положении сидя оно повышается до 250–300 мм вод. ст. У детей давление цереброспинальной жидкости ниже, чем у взрослых. При люмбальной пункции ликвор вытекает со скоростью 60 капель в минуту, у ребенка до 1 года – 20-60 капель в минуту (3, 32, 64).

По изменению цвета и прозрачности ликвора можно судить о патологии ЦНС. При гнойных менингитах ЦСЖ мутная, опалесцирующая. Ликвор может иметь розово-желтый цвет – ксантохромия, которая может быть геморрагической, вследствие внутричерепных и спинальных кровоизлияний, либо застойной, когда при повышении венозного давления происходит выход плазмы и эритроцитов из сосудистого русла. Розово-желтый цвет ликвора также может быть обусловлен примесью крови при проколе сосуда во время проведения люмбальной пункции (путевая кровь), по мере вытекания жидкость становится более светлой (36, 65).

Основой скрининг-диагностикой ликвора является анализ содержания общего белка, плеоцитоза, реже содержания лактата, хлоридов и глюкозы (36, 66, 113). Для получения достоверных результатов, исследование необходимо проводить в течение получаса после проведения люмбальной пункции ввиду быстрого разрушения клеток (64). Однако, при применении антибактериальной терапии в течение 3 дней до люмбальной пункции анализ белка и глюкозы в ЦСЖ не информативен (94, 114). Клинический анализ ликвора позволяет провести дифференциальную диагностику между бактериальным и серозным менингитом, между менингитом и синдромом менингизма (ОРВИ с менингеальным синдромом) (64).

Цереброспинальная жидкость, полученная при спинномозговой пункции - люмбальный ликвор - в норме прозрачен, бесцветен, имеет постоянный удельный вес 1,006 - 1,007, слабощелочную реакцию pH 7,4 - 7,6, вязкость от 1,01 до 1,06. Длительное хранение ее вне организма при комнатной температуре приводит к постепенному повышению её pH (36, 66).

Химический состав цереброспинальной жидкости сходен с составом сыворотки крови: 89 - 90% составляет вода, сухой остаток (10 - 11%) содержит органические и неорганические вещества, принимающие участие в метаболизме головного мозга. Органические вещества, содержащиеся в цереброспинальной жидкости, представлены белками, аминокислотами, углеводами, мочевиной, гликопротеидами и липопротеидами. Неорганические вещества - электролитами, неорганическим фосфором и микроэлементами (64).

Количество клеток (цитоз) в ЦСЖ не превышает 3-8 в 1 мкл, это лимфоциты, клетки эпендимы желудочков головного мозга, арахноидэндотелия, реже встречаются ретикулярные и глиальные клетки. В норме клеточный состав ЦСЖ представлен лимфоцитами (60-70%) и моноцитами (30-50%), появление нейтрофилов указывает на интратекальные воспалительные изменения. Увеличение клеток в ликворе (плеоцитоз) отмечается при воспалительных заболеваниях ЦНС (33, 65).

Содержание общего белка вентрикулярного ликвора – 0,12-0,2 г/л, цистернального – 0,1-0,22 г/л, люмбального – 0,22-0,33 г/л. Происхождение белка ЦСЖ связано с фильтрацией белковых молекул из плазмы крови, а также с синтезом белка в ЦНС. Белок в ЦСЖ состоит из альбуминов (0,168-0,240 г/л), различных фракций глобулинов (0,024-0,048 г/л, белковый коэффициент 1:5), гормонов и физиологически активных веществ белковой природы, других нейроспецифических белков (3, 32, 64). Установлено, что повышение альбумина не является специфичным, но часто встречается при бактериальных, криптококковом, туберкулезном менингитах, а также при хронических демиелинизирующих заболеваниях (64, 66).

Выделяют 3 категории белковых фракций: 1) белки, источником которых являются белки крови; 2) фракции белков, иммунологически сходные с сывороточными, но синтезируемые также и в ЦНС - иммуноглобулины классов Ig A и Ig M и Ig G (32, 36); 3) белки, синтезируемые только в веществе мозга - основной белок миелина, белок S-100, тау-протеины - их появление говорит о

деструктивном процессе в ЦНС (35, 67). При исследовании олигоклональных полос IgG в ЦСЖ методом изоэлектрического фокусирования необходимо учитывать количество IgG, синтезируемое именно интратекально (27).

В ЦСЖ выявлено более 20-40 индивидуальных белковых фракций (32). Белковый состав цереброспинальной жидкости отличается от белкового состава сыворотки крови наличием двух дополнительных фракций: предальбуминовой (Х-фракции) и Т-фракции. Предальбуминовая фракция в вентрикулярном ликворе составляет 13-20%, в цереброспинальной жидкости, содержащейся в большой цистерне 7-13%, в люмбальном ликворе 4-7% общего белка. Иногда предальбуминовую фракцию в цереброспинальной жидкости обнаружить не удаётся, так как она может маскироваться альбуминами, или при очень большом количестве белка в цереброспинальной жидкости вообще отсутствовать (3). По сравнению с плазмой крови в цереброспинальной жидкости отмечается меньшее содержание глюкозы, калия, кальция, фосфора и мочевины, более высокое содержание хлоридов, магния. Глюкоза в ликворе составляет 60-70% от содержания сахара в периферической крови. Содержание ее уменьшается по мере циркуляции ЦСЖ от желудочков мозга до поясничной цистерны. Наибольшее количество глюкозы в вентрикулярной ЦСЖ, наименьшее - в ликворе субарахноидального пространства спинного мозга (3,32,49). Уровень лактата в ЦСЖ в норме составляет 1,2-2,1 ммоль/л, концентрация его повышается при гипоксии мозга, нарушении мозгового кровообращения, при отеке мозга и не зависит от концентрации его в крови (64). Содержание хлоридов в цереброспинальной жидкости в норме составляет 122–135 ммоль/л. Понижение содержания хлоридов в ЦСЖ характерно для туберкулезного менингита, нейросифилиса и бруцеллеза, повышение — для абсцессов и опухолей мозга (65).

В составе ЦСЖ выявлены гормоны периферических эндокринных желез и их аналоги, гипоталамические рилизинг-факторы (вазопрессин, окситоцин), гормоны шишковидного тела, тропные гормоны гипофиза, синтезируемые клетками мозга, а также нейропептиды, нейромедиаторы, факторы роста,

простагландины. Они поступают из образований, окружающих желудочковую систему мозга (32, 35, 49). Энкефалины и эндорфины ЦСЖ, а также биоамины, кинины, ангиотензин, ионы кальция (содержащиеся в ЦСЖ) оказывают вазодилатационное действие (28, 32, 64). В исследованиях было показана возможность транспорта гормонов периферических эндокринных желез (тироксина, инсулина, кортизола, кортикостерона и др.) в ЦСЖ, где они оказывают влияние на рецепторные образования мозга (22, 23, 35).

В ЦСЖ, по мнению ряда авторов (67, 70, 106), содержатся различные лимфоидные клетки, такие как Т - киллеры, Т- хелперы, Т- супрессоры, НК - клетки, макрофаги, клетки-предшественники Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитов и медиаторы иммунных реакций (5, 66, 76, 79). Гуморальная составляющая иммунной системы мозга представлена лизоцимом, тимозином-альфа1, альфа2-макроглобулином, семейством эндорфинов (64, 67, 95).

Установлена возможность местного интратекального синтеза иммуноглобулинов, цитокинов и их влияние на ГЭБ (67, 70, 78, 111). Исследования, проводимыми И.И. Протасеня и соавторами в 2010г показали, что цитокины продуцируются эндотелием мозговых сосудов, клетками астроглии, микроглии, эпендимы, что способствует повышению проницаемости гематоэнцефалитического барьера (52). Также известно, что астроциты синтезируют ИЛ-1-, ИЛ-2-, ИЛ-3-подобные факторы, которые при воспалительных изменения поддерживают гемо- и лимфопоэтические клетки (64, 111).

Антитела в ЦСЖ могут появляться несколькими путями: 1) путем интратекального синтеза клетками местной иммунной системы мозга (67, 70); 2) они могут проникать через области, где есть недостаточность, либо полное отсутствие гематоэнцефалического барьера (околожелудочковых структурах гипоталамуса, вокруг гипоталамических нейросекреторных ядер, в срединном возвышении (64); 3) проникновение из сыворотки крови при дисфункциях ГЭБ.

Также были обнаружены рецепторы на эндокринных клетках ЦНС к различным веществам иммунной системы (32, 80).

1.4. Цитокины в цереброспинальной жидкости при нейроинфекционных заболеваниях

Патологические процессы, происходящие в нервной ткани и цереброспинальной жидкости, приводят к нарушению интратекального гомеостаза, выработке про- и противовоспалительных цитокинов (89). Цитокины - это регуляторные белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Выделяют две группы цитокинов: провоспалительные и противовоспалительные. Под их непосредственным контролем протекают все клеточные реакции: пролиферация, дифференцировка, функциональная активация клеток и апоптоз (43, 130). Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. После взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами, сигнал передается в ядро, где активируются соответствующие гены (43, 73).

В последние годы появились доказательства интратекальной секреции цитокинов в ЦСЖ (18, 97, 114, 118, 124, 127, 128). Главными клетками продуцентами являются периваскулярные макрофаги мозга, которые вырабатывают интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), а также астроциты, олигодендроциты, тканевые базофилы, клетки микроглии (47, 64, 89, 126). Концентрация цитокинов в цереброспинальной жидкости отражает состояние интратекального гомеостаза, эффективность иммунной защиты в целом (3). По мнению ряда авторов (13, 40, 50, 64, 101, 102, 103, 108, 110, 123) для уточнения этиологии, дифференциальной диагностики, оценки тяжести и прогноза заболевания целесообразно определять содержание про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ.

Провоспалительные цитокины.

Провоспалительные цитокины по доминирующему защитному, действию объединены в одну группу. К ним относят интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон-альфа (ИФ - α) и другие (18, 73). Они обеспечивают поступление в очаг воспаления эффекторных клеток, участвующих в дальнейшем развитии процессов воспаления, активируют продукцию антигенспецифичного иммунного ответа. Однако гиперпродукция провоспалительных цитокинов способствует развитию типичного патологического процесса и усугубляет повреждение тканей (18, 43).

Интерлекин -1- мономерный гликозилированный белок с молекулярной массой 25 кДа, стимулирующий локальный и системный иммунный ответ (15). Существует две модификации этого белка – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , имеющих сходную биологическую активность и различающиеся по изоэлектрической точке (13). Вырабатывается эндотелием мозговых сосудов, клетками астроглии, микроглии, эпендимы (51). ИЛ-1 α активирует преимущественно Т-лимфоциты, вызывая дифференциацию Т-хелперов, участвуя, таким образом, в регуляции адаптивного иммунного ответа (15). Этот цитокин стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (ИЛ – 2, ИЛ – 3, ИЛ – 6, ФНО – α), молекул адгезии (Е-селектинов), повышает проницаемость сосудистой стенки, обладает цитотоксической активностью (13, 15). ИЛ-1 β – играет важную роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, усиливает пролиферацию CD4⁺ клеток, рост и дифференцировку В-клеток. Под влиянием ИЛ-1 α и ИЛ-1 β эндотелиальные клетки секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, избыточная продукция которых приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (15). Среди системных эффектов ИЛ-1 β можно выделить следующие: регуляция температуры тела, артериального давления, продукция острофазовых белков (С - реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина, церулоплазмина) (13, 53). По мнению ряда

авторов ИЛ-1 β определяет остроту и степень выраженности воспалительных реакций в центральной нервной системе (18, 43, 52). В работах отечественных и зарубежных ученых, представлены сведения о роли ИЛ-1 β при различных нейроинфекционных заболеваниях. Протасеня И. И. с соавторами при исследовании концентрации ИЛ-1 β в ЦСЖ при энтеровирусных менингитах у детей выявили увеличение его концентрации в сравнении с контрольной группой (52). Нартов П. В. и соавторы изучали концентрацию ИЛ-1 β в ЦСЖ при бактериальных гнойных менингитах (БГМ) и серозных менингитах (СМ) у взрослых. В ходе исследования выявлен более высокий уровень ИЛ-1 β у пациентов с БГМ как в острую фазу заболевания, так и в периоде выздоровления. Отмечалось достоверное снижение его концентрации в обеих группах в периоде реконвалесценции (44). В исследованиях, проводимых Даниловым Д.Е. и соавторами, при сопоставлении концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови и ЦСЖ у взрослых пациентов, установлено, что его содержание в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости прямо пропорционально тяжести бактериального гнойного менингита (8). Пахалкова Е.В. в своих работах определила, что повышенные значения ИЛ-1 β в сыворотке крови наблюдалось только в группе пациентов с летальным исходом БГМ, в то время как в ликворе максимальные значения регистрировались у пациентов с микст-инфекциями – вирусно-грибковыми и вирусно-бактериальными менингитами (48). По данным Barichello Т ИЛ-1 β является одним из самых ранних биомаркеров поражения головного мозга при бактериальных менингитах (125). В исследованиях Bociaga-Jasik отмечена корреляция ИЛ-1 β с плеоцитозом и уровнем белка (82, 123).

Интерлейкин - 6 (ИЛ - 6) - гликопротеин, состоящий из 184 аминокислот, с молекулярной массой от 22 до 26 кДа (76). Синтезируется активированными моноцитами/макрофагами, фибробластами, Т-лимфоцитами, гепатоцитами, клетками эндотелия, мезангиальными клетками, а также нейронами и астроцитами. Существуют данные, что жировая ткань и мышцы также продуцируют ИЛ-6 (16,73). Индукторами выработки являются ИЛ-1 β , ФНО-

альфа, интерфероны, колониестимулирующие факторы, бактериальные продукты, митогены (16). Свое действие ИЛ- 6 реализует путем образования рецепторного комплекса на мембранах клеток-мишеней. Рецепторный комплекс состоит из двух частей: специфического рецептора и неспецифического трансмембранного рецептора gp130, который проводит сигнал внутрь клетки (18).

ИЛ-6 в качестве кофактора принимает участие в дифференцировке и созревании В-лимфоцитов, активации Т-клеток и тимоцитов, является эндогенным пирогеном (18,73,75). Этот цитокин осуществляет дерепрессию генов, контролирующих синтез белков острой фазы при воспалительных реакциях, стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и гемопоэз (13,57). В печеночных и жировых клетках ИЛ-6 активирует высвобождение глюкозы и липидов, тогда как в мышечных усиливает эффекты инсулина (18,76). Также известно угнетающее действие этого цитокина на воспалительную реакцию, путем торможения синтеза ИЛ-1 β , ФНО - альфа (57).

В настоящее время приобретает актуальность исследование ИЛ-6 в неврологии и нейрохирургии в качестве раннего маркера воспаления и индуктора реакций острой фазы воспаления. Установлено, что количество ИЛ-6 увеличивается за 1-2 дня перед появлением С-реактивного белка (48). На базе лаборатории университетской клиники Марбурга (Германия) были проведены исследования значимости определения ИЛ-6 при диагностике менингита. Установлено, что определение этого цитокина позволяет быстро выявить пациентов, имеющих воспалительные изменения со стороны ЦНС, т.е. может использоваться в качестве скринингового показателя и своевременно выявлять пациентов с бактериальными менингитами (92). По данным Протасеня И.И. и соавторов наибольший уровень ИЛ-6 в ЦСЖ при серозных менингитах у детей был отмечен в период максимальных клинических проявлений заболевания, снижаясь на 58,2% к периоду клинико-лабораторного выздоровления и приближаясь к условной норме (51). Данилова Д.Е. установил, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у детей коррелирует с

тяжестью БГМ (8). В своей работе Нартов П.В. при сопоставлении уровней ИЛ-6 у больных ГМ и СМ у взрослых выявил достоверные различия на протяжении всего периода заболевания, однако при сравнении с исходными данными отмечалась тенденция к снижению содержания ИЛ-6 в обеих группах в периоде реконвалесценции (44). Аналогичные данные получены в исследованиях Hamed A, Pinto Junior VL, Hsieh CC, Farah R, Bociaga-Jasik M (83, 84, 101, 102). По данным ряда авторов установлено повышение концентрации ИЛ-6 в ЦСЖ на ранних этапах развития вирусного и бактериального гнойного менингита (8, 52, 84, 87, 93, 103, 99, 100) у детей. В исследованиях Ilan Dalal, Sharon Tzohri, Azuma H. и соавторов и Ohga S. показана значимая корреляция между уровнем ИЛ-6 и количеством лейкоцитов в ЦСЖ у детей с вирусным менингитом. Другие ученые Chavanet P. и Chesler D. обнаружили отсутствие какой-либо корреляции между уровнем ИЛ-6 и числом лейкоцитов в ЦСЖ у детей.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) — является ранним медиатором воспаления, основным хемотаксическим фактором полиморфноядерных нейтрофильных молекул. Продуцируется под действием неспецифических факторов (травма, гипоксия, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности), а также провоспалительных цитокинов (таких как ФНО - α , ИЛ-1 β) (14, 16). Синтез ИЛ-8 усиливается благодаря паракринному действию ФНО- α и ИЛ-1 β на местные макрофаги. Этот хемокин активирует нейтрофилы, моноциты, вызывая их хемотаксис в очаг воспаления. Воздействие ИЛ-8 приводит также к дегрануляции и стимуляции лейкоцитов, активации ими синтеза молекул адгезии (18, 57, 117). По мнению ряда авторов для прогноза тяжести заболевания более информативным является определение в ЦСЖ уровня ИЛ-8, чем С - реактивного белка, так как пик концентрации первого наступает раньше, чем у СРБ (14, 104). Протасеня И. И. с соавторами, оценивая изменения показателей ИЛ-8 в ЦСЖ у больных энтеровирусными менингитами, выявили увеличение его концентрации в 2,5 раза в ЦСЖ в остром периоде СВМ в сравнении с группой контроля и уменьшение концентрации ИЛ-8 в 2 раза в период реконвалесценции. В ходе

исследования Swagup и соавторы установили, что у детей с вирусными менингитами максимальные значения ИЛ-8 в ЦСЖ отмечаются в острой фазе заболевания, при выраженной клинической симптоматике (51). При вирусных менингитах установлена положительная корреляция между ИЛ-8 и числом нейтрофилов, а при БГМ, со степенью плеоцитоза (103). В период реконвалесценции наблюдалось достоверное снижение его концентрации в ЦСЖ детей с вирусным менингитом, что совпадает с положительной динамикой в клинической картине. В своих исследованиях Наср Мохсен Абдульхамид определил, что у пациентов с БГМ уровень ИЛ-8 в ЦСЖ превышает норму в несколько сот и более раз, а в сыворотке крови остается неизменным. Количественное содержание ИЛ-8 при БГМ коррелирует с плеоцитозом, высотой лихорадки, выраженностью интоксикации и степенью тяжести острого менингита вне зависимости от этиологии. Наиболее выраженное повышение уровня этого цитокина отмечено при гемофильных и пневмококковых менингитах, что обуславливает их более тяжелое течение (45). В работе Bociaga-Jasik M и соавт. выявлена корреляция ИЛ-8 не только с плецитозом, но и с уровнем белка и глюкозы в ЦСЖ (123). По данным Pinto Junior VL исследование ИЛ-8 можно использовать для дифференциальной диагностики асептических (серозных) и бактериальных менингитов (102).

Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные цитокины подавляют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, повышают экспрессию поверхностных рецепторов, опосредующих фагоцитоз, усиливают микробицидность за счет индукции синтеза супероксидных и нитроксидных радикалов (18, 39, 116). К основным цитокинам, обладающим выраженным противовоспалительным действием, относятся ИЛ-10, ИЛ-4 и TGF- β 1. Выработка этих цитокинов возрастает в фазу реконвалесценции, что соответствует угасанию клинической симптоматики. Эффекты противовоспалительных цитокинов носят антагонистический характер, угнетая выработку провоспалительных цитокинов

для предотвращения избыточных проявлений локального и системного воспаления.

Интерлейкин - 4 (ИЛ-4) продуцируется Т-хелперами 2-го класса, способствует их дифференцировке, является ростовым фактором для В-лимфоцитов, усиливает выработку Ig E и IgG1, поддерживает пролиферацию тучных клеток, подавляет секрецию макрофагами ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, повышает экспрессию антигенов HLA I и II классов, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и активированных зрелых Т-клеток. По данным Протасеня И.И., Молочного Е.С, при энтеровирусных менингитах у детей в острый период заболевания концентрация ИЛ-4 была достоверно ниже, чем у детей без менингита. В период реконвалесценции уровень ИЛ-4 в ЦСЖ достигал нормы (51). В исследованиях Нартова П.В. достоверных различий концентрации ИЛ-4 у больных серозными и бактериальными гнойными менингитами у взрослых не установлено ни в остром периоде заболевания, ни в период реконвалесценции (44). Пахалкова Е.В. установила превышение концентрации интерлейкина-4 в сыворотке крови при бактериальных и грибковых менингитах, в то время как в ликворе изменения концентрации ИЛ-4 не выявлено (48).

Интерлейкин -10 (ИЛ-10) - противовоспалительный цитокин, с молекулярной массой 17 - 21 кДа, продуцируется Т-клетками (Th2). Супрессирует продукцию практически всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, подавляя транскрипцию генов цитокинов воспаления в нейтрофилах. Стимулирует синтез иммуноглобулина Е, обуславливает антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма, подавляет активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. ИЛ-10 защищает мозг от ишемических повреждений (57, 116). Интратекальная продукция ИЛ-10 ограничивает неврологические симптомы при нейроинфекционных процессах, подавляя продукцию ФНО - α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, повышает жизнеспособность нейронов и клеток глии (116, 118). В экспериментальной модели японского энцефалита у мышей обнаружено

прогрессивное снижение уровня ИЛ-10 в ЦСЖ, степень которого пропорциональна активации микроглии, гибели нейронов и выраженности неврологических последствий (118). Нартон П.В. в своих работах выявил, что уровень ИЛ-10 в ЦСЖ больных гнойными менингитами (ГМ) превышал показатели больных СМ, а в динамике заболевания отмечалось снижение противовоспалительного цитокина в обеих группах (44). Серебренникова С. Н. и соавторы обнаружили достоверное снижение ИЛ-10 по сравнению с исходной концентрацией у больных ГМ, отмечена тенденция к уменьшению активности ИЛ-10 у больных СМ в период реконвалесценции (57). В работах Ishiguro A. и соавт. выявлено уменьшение этого цитокина в острый период СМ (104).

Таким образом, данные современной литературы указывают на важную роль цитокинов в развитии локальных и системных воспалительных реакций, обеспечении эффективности иммунной защиты, имеют практическое значение для диагностики нейроинфекционных заболеваний, оценки тяжести патологического процесса, прогноза течения и исхода заболевания. Исследование концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при нейроинфекционных заболеваниях у детей может углубить понимание их пато- и саногенеза, использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия. Однако на сегодняшний день однозначных рекомендаций для их применения в клинике не разработано, что диктует необходимость дальнейших исследований и проведения корреляций с клиническими характеристиками нейроинфекционных заболеваний у детей.

1.5. Белки острой фазы в цереброспинальной жидкости при нейроинфекционных заболеваниях

В настоящее время важное место в патогенетическом развитии инфекционного процесса уделяется синдрому системной воспалительной реакции, ключевое значение в котором играют белки острой фазы, играющие

основную роль в каскаде реакций неспецифической защиты. Доказано, что увеличение их концентрации в крови происходит за счет усиления синтеза печенью, что является одной из черт острофазного ответа (ОФО) на тканевое повреждение. Белки острой фазы представляют собой белки сыворотки крови с молекулярной массой от 12 кДа до 340 кДа, концентрация которых в острой стадии заболевания значительно изменяется, в сторону как увеличения (положительные (позитивные) острофазные реактанты, например, С-реактивный белок), так и снижения (отрицательные (негативные) острофазные реактанты, например, альбумин и трансферрин). Основными БОФ являются: С - реактивный белок (СРБ), альбумин, альфа 1-антитрипсин (альфа1-АТ), альфа2-макроглобулин (альфа2-МГ), гаптоглобин (1, 2). Белки острой фазы (БОФ) появляются через 4–6 ч после различных повреждений тканей. Большинство белков острой фазы синтезируется макрофагами, гепатоцитами (19, 41). БОФ обладают выраженной опсонизирующей, антипротеолитической и бактериостатической активностью, а также способностью к связыванию свободных радикалов и активации системы комплемента (2). Известно, что в острый период нейроинфекций вследствие увеличения проницаемости ГЭБ в ЦСЖ возрастает концентрация ряда белков, таких как нейроспецифическая енолаза (NSE), нейрональный цитоплазматический фермент гликолиза, глиофибрилярный кислый протеин, группа белков S 100, а2GРи др. (42). Причем, по степени и характеру изменения белкового и пептидного пулов ЦСЖ при нейроинфекциях у детей возможна объективная оценка тяжести заболевания, прогнозирования течения и исхода, а также уточнения ведущего патогенетического механизма, контроля над проводимой терапией (2).

С - реактивный белок выполняет защитную функцию, благодаря своей связывающей способности по отношению ко многим лигандам: фосфорилхолину и другим фосфоэфирам (к поверхностным фосфолипидам микробных и животных клеток), участвует в связывании липидов и липопротеидов низкой плотности, взаимодействии Т - и В-лимфоцитов. Участвует в активации макрофагов,

индуцирует хемотаксис и выработку супероксидазы (2). СРБ может связываться с лимфоидными клетками, играя роль иммуномодулятора. Концентрация СРБ повышается в крови через 6-10 часов от момента встречи с антигеном, достигает максимальных значений через 2-е суток, затем быстро снижается. СРБ распознает как инфекционные факторы, так и неинфекционные – например, элементы некротизированной ткани, образующиеся при некрозах. Данный факт свидетельствует о том, что изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести воспалительного процесса, но мало что говорит его причинах. Измерение уровня СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций (1, 112).

Альфа-1-антитрипсин (альфа1-АТ) – это белок, синтезируемый в печени, основная функция которого заключается в ингибировании протеаз биологических жидкостей организма. В сыворотке находятся 3 вида антипротеаз, среди которых наиболее хорошо известны альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Альфа-1-антитрипсин является «активатором острой фазы» и высокий уровень регистрируется при бактериальных инфекциях, ревматоидном артрите, васкулите, неоплазиях.

Альфа2-макроглобулин (альфа 2 - МГ) - основной компонент фракции глобулинов. Является поливалентным ингибитором протеолиза, осуществляет транспорт цитокинов, ионов, биологически активных веществ. Участвует в регуляции иммунных реакций.

Альбумин представляет собой основной белок плазмы крови, составляющий 55 - 65% от всех белков плазмы. Синтезируется в печени. Основная функция альбумина в организме - поддержание коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы. Также он выполняет транспортную функцию, связываясь с билирубином, свободными жирными кислотами, ионами металлов, гормонами, и лекарствами.

Гаптоглобин (ГПТ) – это гликопротеин плазмы крови, относящийся к альфа-2-глобулиновой фракции. У человека он представлен тремя фенотипами:

Нр 1-1, Нр 2-1, Нр 2-2. Синтез гаптоглобина происходит в основном в печени, также возможен в тканях, входящих в состав ретикулоэндотелиальной системы (селезенка, лимфатические узлы, тимус). Синтез гаптоглобина возрастает под действием цитокинов, эндотоксинов бактерий, простагландинов. Основным свойством гаптоглобина является способность связывать гемоглобин в комплекс. Известно, что комплекс гемоглобин-гаптоглобин обладает сильнейшими антиоксидантными свойствами, оказывая тормозящее действие на процессы перекисного окисления липидов. Также известна его роль в регуляции иммунной системы и в стимуляции роста сосудов. По данным Итона и др. (Eaton et al., 1982) гаптоглобин проявляет бактериостатические свойства, поскольку препятствует утилизации железа гемоглобина разными патогенными бактериями, тем самым ингибируя их рост и размножение.

Трансферрин (ТРФ) - гликозилированный белок фракции глобулинов, является негативным белком острой фазы. Синтезируется в виде апотрансферрина преимущественно в печени. При воспалении его концентрация в крови снижается. Основной функцией является транспорт железа. Известно, что примерно треть трансферрина обогащается железом, затем переносится в клетки костного мозга для синтеза гемоглобина и депонирования ферритина и гемосидерина. Освободившийся апотрансферрин направляется обратно в кровь. Имеются сведения, что трансферрин принимает участие в формировании иммунитета новорожденных и обеспечении бактерицидного эффекта.

В доступной литературе сведения по изучению БОФ при нейроинфекционных заболеваниях немногочисленны. Предложено использование БОФ в качестве скринингового показателя для дифференциальной диагностики серозных и бактериальных менингитов. Так, в работах Mary R (2003) и соавторов, Klein T.O.(2003), Sirijaichingku IS (2005), Ibrahim KA (2011), Casey R (2008) установлена роль СРБ для дифференциальной диагностики серозных и бактериальных менингитов (105, 112, 114, 120, 114). Noris-García предложен способ дифференциальной диагностики, основанный на определении отношения

гаптоглобина к иммуноглобулину G (86). З.А. Хохлова в своих работах (2006) определила значимость лактоферрина как дифференциально - диагностического критерия менингитов (71). В работах Л.А. Алексеевой, М.Н. Сорокиной (2001) выявлены достоверные отличия при вирусных и бактериальных менингитах (наличие в ликворе гаптоглобинов типа 2-1 и 2-2, бета-липопротеида, характерных для бактериального процесса) (1,61). В исследовании Назарочкиной Н.А. определено значение исследований уровня ферритина и лактоферрина в ЦСЖ в диагностике вирусных менингитов. Установлено, что рост концентрации ферритина и снижение концентрации лактоферрина к периоду ранней реконвалесценции характеризует тяжесть воспалительного ответа и соответствует тяжелому течению заболевания (43). В работах Кимирилова О.Г. соав., также занимающихся определением уровня железосодержащих белков фазы (лактоферрина, ферритина, трансферрина, фибриногена) в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей, установлено снижение концентрации ЛФ и увеличение ФР, ТРФ, ФН во всех периодах заболевания и отсутствие их нормализации в период реконвалесценции (19).

В работах Mamelka В и др., занимавшихся изучением БОФ при серозных энтеровирусных менингитах, выявлено более выраженное увеличение гаптоглобина, С-3 фрагмента комплимента, А 1 кислого гликопротеина в сыворотке крови, в сравнении с ЦСЖ, что предложено использовать для диагностики заболевания и мониторинга терапии (93). В своих исследованиях Kanoh Y, Ohara T исследовали альфа-2 макроглобулиновый индекс в качестве индикатора проницаемости ГЭБ и оценивали отношение между индексом и концентрации С-реактивный белка (СРБ) и сывороточного амилоида у японских пациентов с инфекционными менингитами. В работе Алексеевой Л.А. (2010) выявлено, что при бактериальных гнойных менингитах достоверно, по сравнению с вирусными менингитами и энцефалитами увеличены концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа 2-макроглобулина, гаптоглобина. Установлена связь

концентрации альфа 2- макроглобулина в ЦСЖ с тяжестью воспаления мозговой ткани при бактериальных гнойных менингитах у детей (2).

По мнению В.П. Молочного для оценки степени поражения мозга у детей, больных БГМ, можно использовать исследование в крови и цереброспинальной жидкости содержания нейроспецифической енолазы (НСЕ) и глиофибрилярного кислого протеина (ГФКП). Повышение содержания нейроспецифичных белков (НСБ) в крови и в ЦСЖ указывает на повреждение нервной ткани. Определение НСБ в крови и ликворе позволяет использовать показатели содержания НСЕ и ГФАП в качестве критериев определения тяжести поражения мозга и повышения проницаемости ГЭБ у детей больных БГМ (42).

Несмотря на значение белков острой фазы в сохранении интратекального гомеостаза и борьбе с инфекционным возбудителем, сведения об их участии в нейроинфекционном процессе немногочисленны. Возможно, адекватная секреция и взаимодействие цитокинов и белков острой фазы способны обеспечить своевременную санацию интратекального пространства. Необходимо определение новых лабораторных диапазонов ЦСЖ при различных вариантах течения патологического процесса, что может способствовать улучшению диагностики и прогноза нейроинфекционных заболеваний, своевременной коррекции терапии, снижению инвалидизации и летальности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Объектами для исследования послужили 114 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет, находившихся на лечении в отделении нейроинфекций и органической патологии нервной системы и отделении реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций г. Санкт-Петербурга за период с 2010 по 2013 год. Среди них 42 ребенка с бактериальными гнойными менингитами (БГМ), 52 - с серозными менингитами (СМ) и 20 детей с вирусными энцефалитами. Этиологическая и возрастная структура больных представлена в табл.1.

Таблица 1

Характеристика этиологической и возрастной структуры детей
с нейроинфекциями (n-114)

Нозологическая форма	Возраст											
	0-11мес		1-3 года		4-7 лет		8-12 лет		13-18 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Бактериальные гнойные менингиты	10	24	16	38	10	24	2	5	4	10	42	100
Серозные менингиты	-	-	4	7,7	15	28,8	21	40,4	12	23	52	100
Вирусные энцефалиты	-	-	4	19	8	38,1	4	19	4	19	20	100
ИТОГО	10		24		33		27		20		114	

Лечение больных проводилось дифференцированно с учётом этиологии, возраста, тяжести состояния, доминирующего синдрома и включало этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Контрольную группу составили 23 ребенка переносивших ОРВИ с менингеальными явлениями, у которых люмбальная пункция проводилась для исключения менингита.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинический мониторинг

Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов проводилось с момента госпитализации больных в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации и амбулаторно после выписки через 6 и 12 месяцев. Проводился общий клинический осмотр всех детей по стандартной методике с оценкой общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики.

Выраженность и продолжительность общемозговых симптомов оценивали по интенсивности и длительности головной боли, наличию рвоты, по оценке уровня сознания. Расстройство сознания оценивалось по шкале Глазго комы: ясное – 15 баллов, оглушение – 10-14 баллов, сопор – 8-10 баллов, умеренная кома – 6-7 баллов, терминальная кома – 4-5 баллов, гибель коры – 3 балла.

Менингеальные симптомы проявлялись общей гиперестезией, реактивными болевыми феноменами, ригидностью мышц затылка, симптомами Кернига.

Оценка степени тяжести нейроинфекций проводилась стандартно по совокупности выраженности клинических проявлений:

- для средней степени тяжести нейроинфекций было характерным наличие умеренных общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и осложнений.
- для тяжёлой степени тяжести было характерным наличие выраженных общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов, наличия осложнений и/или очаговых проявлений, нарушения сознания до 10 баллов по шкале Глазго комы.

- крайне тяжёлая степень тяжести нейроинфекций характеризовалась наличием судорожно-коматозного статуса, выраженной очаговой симптоматики, нарушения сознания ниже 9 баллов по шкале Глазго комы, что требовало перевода на ИВЛ.

Выраженность симптомов оценивалась в баллах:

- менингеальные симптомы: 1 – отрицательные, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные;
- общеинфекционные симптомы: 1 – отсутствует, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные;
- общемозговые симптомы: 1 – отсутствует, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные;
- очаговые симптомы: 1 – отсутствует, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные.

2.2.2. Этиологические методы диагностики

В лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор С.В. Сидоренко) выполнялись исследования по определению ДНК *N.meningitidis*, *H.influenza*, *S.pneumonia*, группы герпесвирусов и РНК энтеровирусов, парвовируса В19. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови и цереброспинальную жидкость. Определение РНК вируса клещевого энцефалита проводили методом ПЦР с регистрацией результата в режиме реального времени ПЦР, используя наборы реагентов тест-систем «АмплиСенс» производства фирмы «ИнтерЛабСервис» (Москва). Выполнение методик проводилось согласно инструкции производителя.

Проведение серологических методов диагностики осуществлялось в вирусологической лаборатории отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.б.н. Е.А. Мурина). Для

проведения серологической диагностики методом ИФА использовали диагностические наборы реагентов тест - систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) для иммуноферментного анализа. Измерения проводили и учитывали на автоматических приборах Immuno Chem 2100 и Microplate Reader. Методику проведения исследования осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Исследование ЦСЖ, крови на энтеровирусы проводили методом ПЦР. Для детекции РНК энтеровирусов применялась методика ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов тест - систем «Ампли Сенс» производства фирмы «Интер Лаб Сервис» (Москва). Также проводилось определение антигена энтеровирусов методом модифицированной реакции связывания комплимента.

Бактериологическая диагностика проводилась методами выделения возбудителей из крови, ЦСЖ, выявления бактериальных антигенов методом латекс-агглютинации из биологических сред (руководитель бактериологической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА России д.б.н. Кветная А.С.)

2.2.3. Клиническая лабораторная диагностика

Всем больным проводилось стандартное исследование цереброспинальной жидкости, включавшее определение общего белка и цитоза с дифференциацией клеток на моно - и полинуклеары, с помощью набора реагентов (Диахим-Ликвор, НПФ Абрис+ СПб, Россия). Оценивался цвет, прозрачность, подсчитывалось общее число клеток в камере Фукса-Розенталя с определением поли - и мононуклеаров, макрофагов, определялось содержание общего белка фотоколориметрическим методом. Дополнительно в цереброспинальной жидкости определяли уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия). Измерение концентрации цитокинов проведено на иммуноферментном

анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия). Методом количественной иммунотурбидиметрии с использованием биохимического анализатора CLIMA (Испания) определяли белки острой фазы в ЦСЖ. Для определения концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, трансферрина, гаптоглобина использовались готовые сертифицированные тест-системы фирмы Sentinel (Италия), для определения С - реактивного белка высокочувствительного (СРБ вч) - наборы фирмы Bio Systems (Испания). Исследование проводилось в острый период и период ранней реконвалесценции (на 5 сутки при БГМ, на 10-14 сутки при СМ). Количество проведенных лабораторных исследований при разных нозологических формах нейроинфекционных заболеваний представлено в табл.2

Таблица 2

Количество проведенных лабораторных исследований при разных
нозологических формах нейроинфекционных заболеваний

Показатель	Количество исследований				ИТОГО
	БГМ	СМ	Энцефалиты	Контрольная группа	
Общий белок	84	104	19	23	230
Цитоз	84	104	19	23	230
СРБ	80	56	16	23	175
Альбумин	74	51	16	20	161
Альфа1-АТ	76	56	16	21	169
Альфа2-МГ	76	54	16	23	169
ГПТ	75	55	16	22	168
ТРФ	75	55	16	23	169
ИЛ-1 β	48	35	6	14	103
ИЛ-4	24	65	5	20	114
ИЛ-6	46	42	6	19	113
ИЛ-8	46	68	6	20	140
ИЛ-10	46	69	6	20	141
ИТОГО	834	814	163	271	2082

Выбор цитокинов и белков острой фазы обоснован их регуляторными свойствами, направленными как на активацию воспаления, так и на его ограничение.

2.2.4. Инструментальные методы исследования

Всем детям проводили ЭЭГ, ЭКГ, нейросонографию в острый период заболевания далее по показаниям в динамике. Дополнительно детям с БГМ проводились акустические стволовые вызванные потенциалы.

С целью диагностики осложнений БГМ проводилось электроэнцефалографическое исследование во время лечения ребенка в стационаре, затем через месяц после выписки и далее по показаниям.

Запись электрокардиограммы осуществляли по рутинной методике в 12 отведениях с помощью электрокардиографов различных типов в отделе лучевых и функциональных методов исследования ФГБУ «НИИДИ ФМБА России» (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.м.н. В.Н. Команцев).

Нейросонография детям с БГМ проводилась на системе ультразвуковой диагностики Hario фирмы Toshiba с частотным диапазоном от 1,5 до 10 Мгц по методике чрезродничково-транскраниальной ультрасонографии (Иова А.С., 1996). Для диагностики снижения слуха, возникающего в результате перенесенного бактериального менингита, всем детям проводилось исследование слуха – акустические вызванные стволовые потенциалы.

2.2.5. Статистические методы

Первичная сортировка, накопление и хранение данных исследования проводились с использованием портативного компьютера и пакета прикладных программ Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003-2007 («Анализ данных», «Мастер диаграмм»), и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows 7. Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Сколова. Для сравнения двух независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента,

непараметрический U-тест-Манна – Уитни, χ^2 -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрических (критерий Пирсона) и непараметрических (критерий Спирмена) методов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ, ВОЗРАСТА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика бактериальных гнойных менингитов у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания

При анализе клинической картины БГМ выявлено, что начало заболевания характеризовались остро развившейся интоксикацией, повторными рвотами, упорными головными болями, фебрильной лихорадкой, длительность которой составила в среднем $1,62 \pm 0,25$ дня. Менингеальные симптомы определялись у всех больных, длительность сохранения менингеальной симптоматики составила в среднем $8,3 \pm 0,8$ дня. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась в 40 % случаях в виде гиперрефлексии и анизорефлексии. Течение заболевания в 33,3% случаев осложнилось отеком головного мозга (ОГМ), который проявлялся нарушением сознания различной степени.

В ходе проведенного исследования было установлено, что в этиологической структуре БГМ преобладали менингиты гемофильной (47,6%) и менингококковой этиологии (45,2%). У 3-х пациентов (7,1%) этиология не была уточнена (табл.3).

При анализе клинической картины в зависимости от этиологии выявлено, что при менингите гемофильной этиологии начало заболевания чаще было подострым с госпитализацией в клинику позднее 3 суток в 52,6% случаев. В 62,3% развитию менингита предшествовали явления острой респираторной инфекции. В 15% случаев заболевание дебютировало с эпизода тонико-клонических судорог. В клинической картине превалировал общеинфекционный и менингеальный синдромы. Больные поступали в состоянии оглушения (27,5 %), сопора (20 %). В 47,4% развитие заболевания сопровождалось развитием ОГМ. Во всех случаях заболевание было подтверждено выделением гемофильной палочки типа В (Hib) одновременно из ЦСЖ и сыворотки крови.

Таблица 3

Характеристика этиологической и возрастной структуры бактериальных гнойных менингитов у детей (n-42)

Этиология менингитов	Возраст											
	0-11мес		1-3 года		4-7 лет		8-12 лет		13-17 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Гемофильная	3	15	7	35	5	25	2	10	3	15	20	100
Менингококковая	7	36,8	7	36,8	4	21,0	-	-	1	5,3	19	100
Неуточненная	-	-	1	33,3	1	33,3	-	-	1	33,3	3	100
ИТОГО	10		15		10		2		5		42	

При менингококковой природе в 60% заболевание протекало в смешанной форме (менингококцемия + менингит), у остальных детей наблюдался изолированный менингит. Этиология была подтверждена выделением возбудителя или его антигена из сыворотки крови и ЦСЖ. У всех детей отмечалось острое начало заболевания с внезапного подъема температуры тела до фебрильных цифр (свыше $38,5^{\circ}\text{C}$), выраженной вялости, что приводило в целом, к более ранней госпитализации больных в стационар (в 70% случаев), в отличие от БГМ другой этиологии. При смешанной форме на 1-2 сутки заболевания появлялась типичная геморрагическая звездчатая сыпь с характерной локализацией на голеньях, бедрах, ягодицах, туловище (91%), реже — на лице (8%). У 35% детей начало заболевания сопровождалось развитием септического шока. Менингеальные симптомы определялись у всех больных в виде ригидности затылочных мышц и наличия симптома Кернига, длительность сохранения менингеальной симптоматики составила в среднем $8,15 \pm 0,8$ дня.

Группу детей с менингитами неуточненной этиологии составили 3 пациента. Дети поступали преимущественно на 2-3 сутки заболевания, доминировал общеинфекционный и общемозговой синдромы, в то время как

менингеальный синдром был выражен умеренно. У 1 ребенка заболевание сопровождалось развитием отека головного мозга.

Достоверных различий по частоте встречаемости общеинфекционного, общемозгового, менингеального синдромов в зависимости от этиологии БГМ не было выявлено (табл.4).

Таблица 4

Характеристика частоты встречаемости клинических симптомов заболевания в зависимости от этиологии бактериальных гнойных менингитов у детей (n-39)

Клинические симптомы и синдромы	Абсолютная и относительная (%) частота встречаемости			
	Менингококковая этиология		Гемофильная этиология	
	n =20	%	n =19	%
Общеинфекционный синдром:				
-вялость	17	85	14	73,7
-фебрильная лихорадка	15	75	10	5,3
Общемозговой синдром:				
-головная боль	9	45	8	42,1
-рвота	13	65	14	73,7
Менингеальные симптомы	20	100	19	100
Синдром экзантемы: геморрагическая сыпь	10	50	2	10,5
Септический шок	7	35	0	0
Кардиопатия	7	35	3	15,8
Нарушения сознания	5	25	7	36,8
Судороги	1	5	3	15,8
Течение заболевания:				
- среднетяжелое	5	25	4	21,05
- тяжелое	10	50	4	21,05
- крайне тяжелое	5	25	11	57,9

При гемофильных менингитах отмечена достоверно большая продолжительность общемозгового и менингеального синдромов, длительности ОГМ и пребывания в стационаре по сравнению с менингококковыми (табл.5).

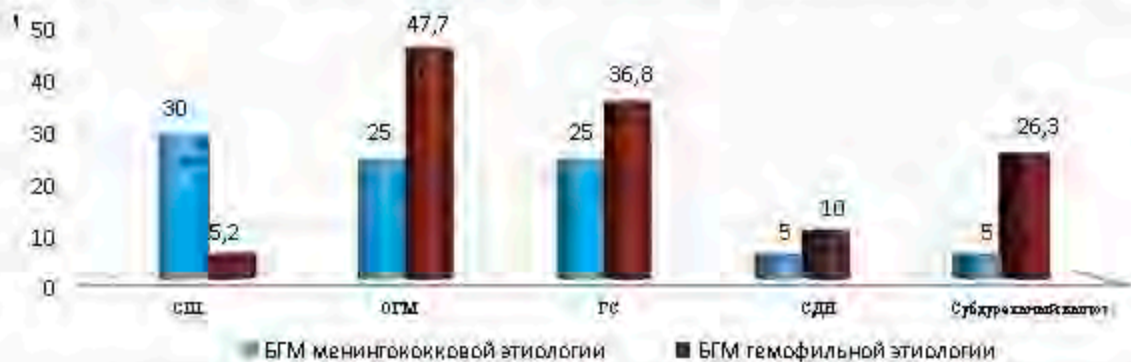
Таблица 5

Длительность основных клинических симптомов при БГМ различной
этиологии

Этиология БГМ	Длительность клинических симптомов, сут. (М ± m)				
	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	ОГМ	Койко- дни
Менинго- кокковая	4,1±0,6	1,7±0,3	8,15±0,8	0,4±0,15	17,4±1,4
Гемофильная	4,2±0,7	3,25±0,49*	9,47±0,7*	0,7±0,32*	20,0±1,1*

*-p<0,05

В стадии ранней реконвалесценции при менингококковых менингитах у 22% детей и в 50% случаев при гемофильных менингитах сохранялась общемозговая и менингеальная симптоматика в виде постоянных, умеренно выраженных головных болей и слабовыраженных менингеальных симптомов. При менингококковых менингитах преобладали осложнения системного и органного характера (септический шок, миокардиты), тогда как у пациентов с гемофильным менингитом наблюдали осложнения со стороны центральной нервной системы (ОГМ, гипертензионный синдром, субдуральный выпот) (рис.1).



*-p<0,05 отличие БГМ менингококковой этиологии от БГМ гемофильной

-p<0,1 отличие БГМ гемофильной этиологии от БГМ менингококковой

Рис.1 Частота встречаемости осложнения у детей при бактериальных
гнойных менингитах разной этиологии

Исходы БГМ имели разную частоту встречаемости в зависимости от этиологии заболевания (табл.6).

Таблица 6

Характеристика встречаемости различных исходов при бактериальных гнойных менингитах у детей

Исходы:	Абсолютная и относительная (%) частота встречаемости			
	Менингококковый менингит (n-20)		Гемофильный менингит (n-19)	
	n	%	n	%
Выздоровление	11	55	7	36,8
Сенсоневральная тугоухость	2	10	2	10,5
Очаговые симптомы	2	10	4	21,05
ГС	2	10	3	15,8
Цереброастенический синдром	3	15	3	15,8

При катамнестическом наблюдении за пациентами выявлено сохранение грубой неврологической симптоматики у 16,7% детей по истечению 12 месяцев после перенесенного заболевания (табл.7).

Таблица 7

Характеристика встречаемости различных исходов бактериальных гнойных менингитов у детей в катамнезе заболевания

Исход	Абсолютная и относительная (%) частота встречаемости			
	Через 6 мес		Через 12 мес	
	n	%	n	%
Легкий неврологический дефицит	6	14,3	5	11,9
Умеренный неврологический дефицит	6	14,3	5	11,9
Выраженный неврологический дефицит	10	23,8	7	16,7

Установлена зависимость клинических проявлений от возраста. У детей раннего возраста преобладали общеинфекционные и общемозговые симптомы над менингеальными, в 56% случаев выявлены осложнения со стороны ЦНС, что

вероятно, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями головного мозга у детей раннего возраста. У детей старше 3 лет имела место выраженная общемозговая и менингеальная симптоматика, частота осложнений составляла 40%.

В ходе проведенного исследования все больные были поделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести заболевания. Суммарная балльная оценка клинических симптомов при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени составили $15,4 \pm 0,4$, $17,4 \pm 0,2$ и $21,0 \pm 0,3$ соответственно. Установлено, что при БГМ средняя степень тяжести имела место в 26,2% случаев, тяжелая степень - в 33,3%, крайне тяжелая - в 40,5%. Последняя была обусловлена в 75 % развитием ОГМ, в 15 % - судорожно – коматозным состоянием. Выявлено, что при гемофильном менингите преобладала (71%) крайне тяжелая степень тяжести, тогда как при менингококковом менингите - тяжелая (50%). В возрасте с 1 до 3 лет в 40% случаев заболевание имело крайнюю степень тяжести.

Таким образом, острое начало заболевания отмечалось преимущественно при менингококковом менингите, подострое - при гемофильном менингите, менингите неуточненной этиологии, что вероятно, связано с различием патогенных свойств возбудителя. Отмечено, что частота развития осложнений при гемофильном менингите в период реконвалесценции выше у детей раннего возраста. Не исключено, что это связано с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера и несовершенством иммуногенеза в данной возрастной группе. В возрастной структуре доминировали дети с 1 года до 3 лет, однако частота встречаемости гемофильных и менингококковых менингитов в разных возрастных группах имела особенности. Установлено, что при гемофильном менингите преобладала крайне тяжелая степень тяжести, тогда как при менингококковом менингите - тяжелая, что подтверждает значимость этиологии заболевания в определении степени тяжести БГМ.

3.2. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания

При анализе пациентов с серозными менингитами, установлено, что большая часть детей (65,8%) была госпитализирована в первые 3-е суток заболевания, что свидетельствует о своевременной диагностике инфекции на догоспитальном этапе. С 3-го по 5-й день от начала болезни были госпитализированы 21,1%, позднее 5-го дня — 9,6%. Поздние сроки госпитализации в основном объяснялись несвоевременным обращением к врачу и самолечением. У большей части больных (53,8%) менингит начинался остро, с повышения температуры тела до $38,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Все больные, поступившие в стационар, предъявляли жалобы на головную боль, резистентную к действию спазмолитических средств, рвоту, повышение температуры. Фебрильная лихорадка наблюдалась у 52% пациентов, сохранявшаяся в среднем $1,06 \pm 0,2$ дня, у 40,4% детей носила субфебрильный характер, у 7,7% (у 4 человек) на момент поступления температура тела не повышалась. В большинстве случаев (79%) температура носила одноволновый характер, у 19% больных наблюдалась двухволновая температурная кривая. У 17 % пациентов начало заболевания сопровождалось катаральным синдромом. Менингеальные знаки выявлены у 100% больных. Симптом ригидности мышц затылка встречался в 100% случаев, симптомом Кернига — в 63% случаев. Менингеальные симптомы имели различную выраженность: у 28,8 % отмечалось доскообразное напряжение затылочных мышц и характерная менингеальная поза, у 52% - диссоциация симптомов с преобладанием ригидности затылочных мышц, у 19,2- симптомы были слабо выражены даже в острый период заболевания. Геморрагическая сыпь отмечалась лишь в 2% случаях. Нарушения сознания в стадии сопора выявлено в 5% случаев. Среднее количество койко-дней составило 15 дней. Все дети были выписаны с выздоровлением.

В ходе проведенного анализа СМ у детей установлено, что в

этиологической структуре преобладали менингиты энтеровирусной этиологии до 49%, которые имели место у 64 % пациентов в возрасте 8-17 лет (табл.8).

Таблица 8

Характеристика этиологической и возрастной структуры серозных менингитов у детей(n-52)

Этиология менингита	Возраст											
	0-11мес		1-3 года		4-7 лет		8-12 лет		13-17 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Энтеровирусная	-	-	2	8	7	28	11	44	5	20	25	100
Неуточненная	-	-	-	-	7	35	7	35	6	30	20	100
Смешанная	-	-	1	25	-	-	2	50	1	25	4	100
Боррелиозной	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	100
Герпесвирусной	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
Парвовирусной	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	1	100
ИТОГО	-	-	4		15		21		12		52	

Анализ клинической картины серозных менингитов в зависимости от этиологии показал, что при серозных менингитах энтеровирусной этиологии, в отличие от серозных менингитов другой этиологии чаще заболевание встречалось такой симптом как вялость, что свидетельствует о выраженном синдроме интоксикации. Также при энтеровирусных менингитах в 2% случаях зарегистрирована герпангина, в 10% мышечные боли, у 5% боли в животе. Менингеальные симптомы присутствовали у всех больных (100%) и сохранялись в среднем $11,9 \pm 0,65$ дней. Однако, выраженные менингеальные симптомы встречались лишь в 25% случаев. Менингиты смешанной и боррелиозной этиологии составили незначительную часть обследованных пациентов (8%). У детей из этих групп отмечены более выраженные менингеальные симптомы (100%) и длительное сохранение менингеальных и общемозговых симптомов, наблюдавшихся в среднем $13,6 \pm 2,3$ и $3,5 \pm 0,65$ дня соответственно, а также более частое вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы (кардиопатии), в отличие от менингитов другой этиологии (табл.9).

Таблица 9

Характеристика частоты встречаемости клинических симптомов заболевания в зависимости от этиологии серозных менингитов у детей

Клинические синдромы и симптомы	Энтеровирусная этиология		Неуточненная этиология		Смешанная этиология	
	n-25	%	n-20	%	n-4	%
Общеинфекционный синдром:	14	56	10	50	2	50
-фебрильная лихорадка	12	48	5	25	1	25
-вялость						
Общемозговой синдром:	25	100	20	100	4	100
-головная боль	15	60	15	75	4	100
-рвота						
Менингеальный синдром:	25	100	20	100	4	100
-РЗМ	20	80	18	90	4	100
-с-м Кернига						
Синдром экзантемы:						
-геморрагическая сыпь	5	20	1	5	1	25
-полиморфная сыпь	7	35	3	15	1	25
Кардиопатии	13	52	10	50	3	75

К 10-14 дню болезни (в период ранней реконвалесценции) в клинической картине у 12% больных серозным менингитом сохранялась непостоянная, умеренно выраженная головная боль.

Анализ длительности основных клинических симптомов при серозных менингитах показал, что, при смешанной этиологии менингитов достоверно увеличены длительность менингеальных симптомов и продолжительность лечения в стационаре, в сравнении с менингитами другой этиологии (табл.10).

При катамнестическом наблюдении за детьми с СМ выявлено, что в течение 6 мес у 60% отмечались явления цереброастенического синдрома, у 20% выявлены изменения на ЭЭГ в виде появления острых пик-волн, потребовавшие коррекции терапии. По прошествии 12 месяцев после перенесенного заболевания неврологической симптоматики и патологических изменений на электроэнцефалограмме у этих детей не было обнаружено.

Таблица 10

Длительность основных клинических симптомов при серозных менингитах различной этиологии

Этиология	Длительность клинических симптомов, сут ($M \pm m$)			
	Общемозговые	Лихорадка	Менингеальные	Койко-дни
Энтеровирусная (1)		2,2 $\pm$ 0,36	11,9 $\pm$ 0,65	17,4 $\pm$ 0,4
Неуточненная (2)	0,65 $\pm$ 0,04	2,75 $\pm$ 0,5	10,65 $\pm$ 0,58	17,6 $\pm$ 0,5
Смешанная (3)	3,5 $\pm$ 0,65*	2,3 $\pm$ 0,3	13,6 $\pm$ 2,3	20,5 $\pm$ 2,4*

- $p < 0,01$ отличие 1 группы от 2 группы

*- $p < 0,05$ отличие 3 группы от 1 и 2 групп

Таким образом, клиническое течение серозных менингитов у детей характеризовалось преобладанием среднетяжелой степени тяжести, наличием выраженного общемозгового и менингеального синдромов, затяжным течением менингитов смешанной этиологии, благоприятными исходами. В возрастной структуре преобладали дети с 8 до 17 лет.

3.3. Клиническая характеристика энцефалитов у детей в зависимости от этиологии, возраста и тяжести заболевания

Под нашим наблюдением находилось 20 детей с вирусными энцефалитами. Из них большинство детей (90,5%) с диагнозом: «Вирусный энцефалит» поступало на поздних сроках заболевания (позднее 5 суток от начала заболевания) и лишь в 9,5% пациенты поступили в первые 2-е суток. Поздние сроки заболевания объясняются самолечением и отказом от госпитализации. В 57,1% случаев отмечалось острое начало заболевания с подъема температуры до фебрильных цифр, головных болей (52%). В 23,8% случаев заболевание манифестировало с развития судорог. У 10% детей начало заболевания было постепенное на фоне субфебрильной или нормальной температуры тела. В 20% случаев заболеванию предшествовала ОРВИ. В клинической картине

доминировали общемозговая и очаговая симптоматика. Менингеальный синдром наблюдался в 25% случаев. В исходе заболевания остаточная неврологическая симптоматика отмечалась у 35% детей, из них в 25% в виде грубого неврологического дефицита.

Анализ этиологической структуры вирусных энцефалитов показал, что 60% составили герпесвирусные, клещевые и смешанные энцефалиты. Среди заболевших преобладали дети в возрасте 4 - 7 лет (табл.11).

Таблица 11

Характеристика этиологической и возрастной структуры вирусных энцефалитов у детей (n=20)

Этиология вирусных энцефалитов	Возраст											
	0-11мес		1-3 года		4-7 лет		8-12 лет		13-18 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Герпесвирусная	-	-	-	-	3	60	1	20	1	20	5	100
Энтеровирусная	-	-	2	66,6	-	-	-	-	1	33,3	3	100
Неуточненная	-	-	1	33,3	-	-	-	-	2	66,6	3	100
Клещевые энцефалиты	-	-	-	-	2	66,6	-	-	1	33,3	3	100
Смешанная	-	-	1	20	3	60	-	-	1	20	5	100
Парвовирусная	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	1	100
ИТОГО	-	-	4		8		1		6		20	

Клещевые энцефалиты характеризовались развитием на фоне общеинфекционного и менингеального синдромов гемипарезов и атаксии. При герпесвирусных энцефалитах у всех обследованных (5 человек) очаговая симптоматика проявлялась в виде судорожного синдрома (в 60% случаев - фокальные судороги), атаксии и гиперкинезов в 60% случаев. При энтеровирусных энцефалитах имел место выраженный общемозговой синдром, у 33% больных в острый период выявляли гиперкинезы (табл.12). Отмечено, что у детей с 4-х до 7 лет в острый период заболевания преобладала общемозговая симптоматика, тогда как у детей старшего возраста (13-17 лет) – очаговая.

Таблица 12

Характеристика встречаемости различных клинических симптомов при вирусных энцефалитах в зависимости от этиологии (n=20)

Синдромы и симптомы	Этиология вирусных энцефалитов				
	«1» n-5	«2» n-3	«3» n-4	«4» n-4	«5» n-4
Общеинфекционный	5	3	4	4	4
Общемозговой с-м	4	4	3	3	2
Менингеальный с-м	2	2	2	4	1
Очаговая симптоматика:					
атаксия	3	2	2	2	1
гиперкинезы	3	2	2	-	-
гемисиндром	4	2	3	2	1
судорожный с-м	5	1	3	1	-
Осложнения:					
ОГМ	2	-	2	-	2

«1» - ВЭ герпесвирусной этиологии, «2» - ВЭ энтеровирусной этиологии, «3» - ВЭ смешанной этиологии, «4» - клещевые энцефалиты, «5» - ВЭ неуточненной этиологии

При анализе исходов вирусных энцефалитов выявлено, что лишь в 20% случаев пациенты выписывались с выздоровлением, в остальных отмечался неврологический дефицит различной степени выраженности (табл.13).

Таблица 13

Характеристика встречаемости различных исходов вирусных энцефалитов у детей на момент выписки и в катамнезе заболевания

Исход	Абсолютная и относительная (%) частота встречаемости					
	при выписке		через 6 мес		через 12 мес	
	n	%	n	%	n	%
Выздоровление	4	20	9	45	12	60
Легкий неврологический дефицит	3	15	2	10	1	5
Умеренный неврологический дефицит	8	40	5	25	3	15
Выраженный неврологический дефицит	5	25	4	20	4	20

В зависимости от тяжести заболевания анализ провести не удалось, так как у 95% обследованных детей заболевание имело тяжелую степень тяжести.

Таким образом, клиническое течение вирусных энцефалитов у детей характеризовалось преобладанием тяжелых форм и формированием неврологического дефицита разной степени выраженности в 80% случаев.

На основании проведенного исследования установлены клинико-неврологические критерии нарушения внутричерепного гомеостаза, в виде выраженных признаков ВЧГ, таких как сильная головная боль, многократная рвота, менингеальные симптомы. При БГМ и СМ преобладали общемозговой и менингеальные синдромы, в то время как при энцефалитах доминировала очаговая симптоматика. Установлено, что у 70% возникли сложности в дифференциальной диагностике бактериальных гнойных и серозных вирусных менингитов по клинической картине заболевания, что обуславливает поиск лабораторных критериев для дифференциальной диагностики.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

4.1. Цитокины и белки острой фазы в ЦСЖ детей без менингита (контрольная группа)

Контрольную группу составили 23 ребенка с острой инфекцией верхних дыхательных путей, протекающей с менингеальными симптомами. Проведение люмбальной пункции было обусловлено необходимостью исключения острого нейроинфекционного заболевания этим детям. Уровень цитоза и общего белка в ЦСЖ не отличался от нормальных показателей, что позволило исключить наличие воспалительного процесса в оболочках и ткани мозга и использовать показатели белков острой фазы и цитокинов у этих пациентов в качестве контрольных. Возраст пациентов контрольной группы колебался от 4 до 17 лет, с 4-7 лет - 39,1%, с 8-12 лет-34,7, с 13 до 17 лет 26,0%.

Установлено, что в 80% случаев концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов у пациентов контрольной группы не превышали 10 пг/мл, лишь у 15 % они находились в диапазоне от 10 до 50 пг/мл, у одного ребенка уровень всех исследованных цитокинов превысил 100 пг/мл. Средние значения цитокинов представлены в табл.14. Полученные данные свидетельствуют о более низких значениях цитокинов в цереброспинальной жидкости контрольной группы по сравнению с сывороткой крови здоровых людей.

Некоторое увеличение цитокинов у части пациентов, вероятно, свидетельствует об активации иммунного ответа на действие токсинов, приводящее к развитию иммунологической реакции без реализации воспалительного компонента. Оценка средних значений белков острой фазы показало максимальную концентрацию альбумина, в несколько меньшем

количестве выявлены концентрации трансферрина и альфа1-АТ, в незначительном количестве - концентрации гаптоглобина и альфа2-МГ (табл.14).

Таблица 14

Характеристика концентраций цитокинов и белков острой фазы в цереброспинальной жидкости у детей контрольной группы

Показатели	Средние значения показателей ЦСЖ (M±m)
Цитокины (пг/мл)	
ИЛ-1β	2,69±0,84
ИЛ-4	8,96±3,16
ИЛ-6	5,91±1,83
ИЛ-8	14,33±7,71
ИЛ-10	1,15±0,34
Белки острой фазы (мл /дл)	
СРБвч	0,06±0,008
Альбумин	17,4±1,85
Альфа 1-АТ	1,48±0,15
Альфа 2-МГ	0,14±0,05
Трансферрин	1,94±0,15
Гаптоглобин	0,3±0,03

4.2. Характеристика стандартных ликворологических показателей у детей с нейроинфекциями

Стандартные ликворологические показатели в остром периоде БГМ многократно превышали условную норму: средние значения общего белка составили $1,52 \pm 0,14$ г/л, цитоза – $5864,5^* \pm 922,8^* 10^6$ /л. При анализе уровня общего цитоза и белка при БГМ в зависимости от этиологии, установлено, что при гемофильном менингите средние значения в остром периоде были выше, в сравнении с менингитами менингококковой и неуточненной этиологии, однако достоверных отличий не выявлено (табл.15). К периоду реконвалесценции отмечалось снижение всех исследуемых показателей, однако они не достигали уровня условной нормы.

Таблица 15

Характеристика ликворологических показателей в динамике бактериальных гнойных менингитов у детей (n-42)

Нозологическая форма	Ликворологические показатели (M±m)			
	Острый период		Период ранней реконвалесценции	
	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)
Менингококковый менингит, n=17	5578,08±1194,97*	1,43±0,17*	53,61±15,4*	0,38±0,07
Гемофильный менингит, n=19	6592,04±1568,98*	1,72±0,26*	86,3±25,3*	0,43±0,07*
БГМ неуточненной этиологии, n=4	1162,33±454,97*	1,58±0,26*	29,42±6,97*	0,24±0,03
ОРВИ с менингеальными явлениями, n=22	0,7 ±0,1	0,20±0,02	0,7 ±0,1	0,20±0,02

*- достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

Выявлены различия в зависимости от этиологии и возраста детей. Так, в остром периоде установлена тенденция к увеличению общего белка и цитоза при гемофильном менингите по сравнению с менингитами менингококковой и неуточненной этиологии.

При бактериальных гнойных менингитах разной этиологии отмечены также различия ликворологических показателей в зависимости от возраста. У детей 8-12-и лет при менингококковом менингите обнаружен более значительный плеоцитоз ($11776,1 \pm 3157,6 \cdot 10^6/\text{л}$) и уровень белка ($1,72 \pm 0,72$ г/л), тогда как при гемофильных менингитах эти показатели были выше в группе детей 1-3-х лет (цитоз - $11556,4 \pm 3025,6 \cdot 10^6/\text{л}$, общий белок - $1,8 \pm 0,26$ г/л). К периоду ранней реконвалесценции наиболее длительно сохранялись повышенные значения цитоза и общего белка у детей с гемофильным менингитом в возрасте до 3 лет.

При серозных менингитах в острый период заболевания средние значения цитоза и общего белка составили $347,09 \pm 78,2 \cdot 10^6/\text{л}$ и $0,47 \pm 0,05$ г/л

соответственно. Более высокий плеоцитоз выявлен при неуточненной этиологии менингитов, уровень общего белка - при энтеровирусных менингитах (табл.16).

Таблица 16

Характеристика ликворологических показателей в динамике серозных менингитов (n=44)

Нозологическая форма	Ликворологические показатели (M±m)			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)
Энтеровирусный менингит, n=25	300,3±41,6*	0,47±0,05*	27,8±11,5*	0,3±0,09
Серозный менингит неуточненной этиологии, n=19	501,9±196,3*	0,37±0,08	39,6±19,1*	0,3±0,03
ОРВИ с менингеальными явлениями, n=23	0,7±0,1	0,20±0,02	0,7±0,1	0,20±0,02

*- достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

В острый период отмечена тенденция к увеличению цитоза и общего белка у детей 13-17 лет. В периоде ранней реконвалесценции отмечалось снижение всех показателей, у 7% сохранялся незначительный плеоцитоз.

При энцефалитах уровень общего белка и цитоза в среднем составил $9,2 \pm 4,8 \times 10^6/\text{л}$ и $0,4 \pm 0,1$ г/л соответственно. Самые высокие цифры плеоцитоза и общего белка отмечались при клещевых энцефалитах, достигая плеоцитоз - $448 \times 10^6/\text{л}$, белок-0,5 г/л. В зависимости от возраста особенностей плеоцитоза и общего белка не выявлено.

Таким образом, наиболее высокие показатели цитоза и общего белка в ЦСЖ как в острый период, так и в период реконвалесценции, выявлены у детей раннего возраста при гемофильном менингите. Вероятно, это связано с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера и несовершенством иммуногенеза в данной возрастной группе. Определение уровня общего белка и плеоцитоза в ЦСЖ при гнойных и серозных менингитах имеет высокую

диагностическую значимость, но не всегда коррелирует с клинической картиной заболевания, что требует разработки новых лабораторных критериев, характеризующих нарушение интратекального гомеостаза при нейроинфекционных заболеваниях у детей.

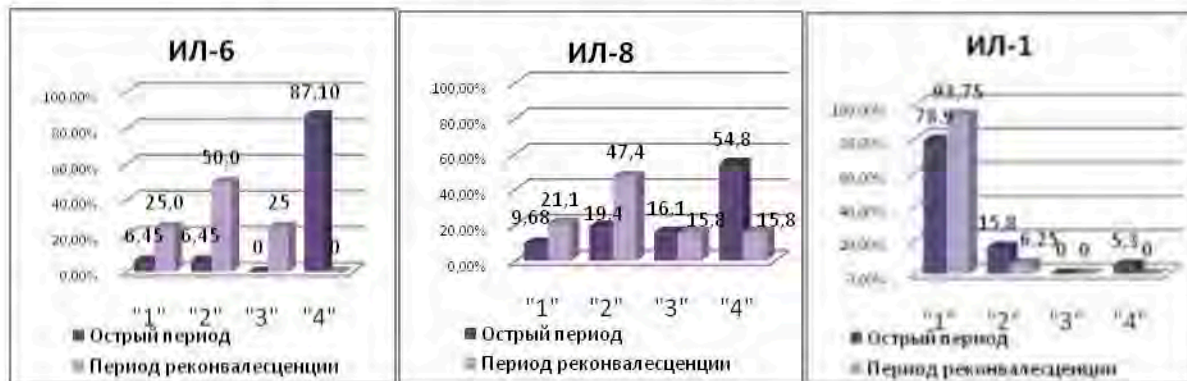
4.3. Цитокины и белки острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей

Анализ концентрации цитокинов при БГМ у детей показал их значительную вариабельность – от значений, не превышающих условную «норму», до многократного увеличения концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Исходя из этого, были условно выделены 4 ранга значений: «1» - концентрации цитокинов в диапазоне 0-10 пг/мл («норма»), «2» - в диапазоне 11-50 пг/мл (умеренное увеличение), «3» - в диапазоне 51-100 пг/мл (значимое увеличение), «4» - >100 пг/мл (выраженное увеличение).

В остром периоде бактериальных гнойных менингитов в ЦСЖ среди провоспалительных цитокинов максимально увеличенной оказалась концентрация ИЛ-6. У 87,1% обследованных детей она превышала 100 пг/мл (рис.2). Концентрация ИЛ-8 находилась в более низком диапазоне (превышение 100 пг/мл зафиксировано у 54,8% детей), концентрация ИЛ-1 β чаще находилась в диапазоне, соответствующем «норме» (78,9%), либо была умеренно увеличена (у 15,8%). При анализе противовоспалительных цитокинов, выявлено, что уровень ИЛ-4 соответствовал «норме» у 23,1 % детей, умеренное увеличение обнаружено у 76,9% детей при отсутствии значимого и выраженного увеличения его концентрации. В то же время увеличение концентрации ИЛ-10, превышающее 100 пг/мл, выявлено у 51,6% детей, у 25,7 % концентрация ИЛ-10 не отличалась от значений контрольной группы (рис.2).

В периоде ранней реконвалесценции выявлено значительное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ, что привело к перераспределению частот встречаемости различных рангов (рис. 2).

Провоспалительные цитокины



Противовоспалительные цитокины



«1»	0 - 10 пг/мл
«2»	11 - 50 пг/мл
«3»	51- 100пг/мл
«4»	>100пг/мл

«1» - диапазон концентраций 0-10 пг/мл («норма»),
 «2» - диапазон концентраций 11-50 пг/мл (умеренное увеличение),
 «3» - диапазон концентраций 51-100 пг/мл (значимое увеличение),
 «4» - концентрации цитокинов >100 пг/мл (выраженное увеличение).

Рис. 2. Частота встречаемости различной степени увеличения цитокинов при бактериальных гнойных менингитах у детей

При расчете средних значений цитокинов установлено достоверное увеличение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в ЦСЖ в остром периоде бактериальных гнойных менингитов по сравнению с контрольной группой. В стадии реконвалесценции концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 также достоверно превышали контрольные показатели, несмотря на снижение концентраций по сравнению с острым периодом (табл.17).

Таблица 17

Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости при
бактериальных гнойных менингитах в динамике заболевания

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл), $M \pm m$		
	Острый период (n=28)	Период ранней реконвалесценции (n=20)	Контроль (n=22)
ИЛ-1 β	17,9 $\pm$ 3,8 ^{*о}	4,96 $\pm$ 2,05	2,69 $\pm$ 0,84
ИЛ-6	650,5 $\pm$ 64,0 ^{*о}	27,95 $\pm$ 5,12 [*]	5,91 $\pm$ 1,83
ИЛ-8	182,5 $\pm$ 38,23 ^{*о}	40,8 $\pm$ 9,19	14,33 $\pm$ 7,71
ИЛ-4	19,33 $\pm$ 3,48	12,67 $\pm$ 2,96	8,96 $\pm$ 3,16
ИЛ-10	230,5 $\pm$ 73,21 ^{*о}	54,03 $\pm$ 18,12 [*]	1,15 $\pm$ 0,34

* - достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

о - достоверные отличия острого периода от периода реконвалесценции ($p < 0,05$)

При анализе средних значений концентрации цитокинов при БГМ установлена тенденция к увеличению уровней ИЛ-6, ИЛ-10 при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести заболевания, однако достоверные различия отмечены только для ИЛ-10 (табл.18).

Таблица 18

Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости при
бактериальных гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести
заболевания

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ в острый период (пг/мл), $M \pm m$		
	Средней тяжести (n=6)	Тяжелое (n=13)	Крайне тяжелое (n=12)
ИЛ-1 β	43,5 $\pm$ 32,2	33,3 $\pm$ 17,8	22,0 $\pm$ 5,2
ИЛ-6	296,7 $\pm$ 136,9	767,2 $\pm$ 74,8	1667,1 $\pm$ 732,9
ИЛ-8	92,0 $\pm$ 52,7	191,2 $\pm$ 66,2	171,0 $\pm$ 57,6
ИЛ-4	16,2 $\pm$ 5,6	17,7 $\pm$ 2,9	27,3 $\pm$ 7,8
ИЛ-10	13,3 $\pm$ 5,3	200,1 $\pm$ 55,9 [*]	431,4 $\pm$ 191,9 [*]

* - достоверные отличия от среднетяжелой степени тяжести ($p < 0,05$)

В период ранней реконвалесценции также установлены достоверные отличия концентрации ИЛ-10. При среднетяжелой степени тяжести концентрация ИЛ-10 в

среднем составила $11,9 \pm 3,5$ пг/мл, при тяжелой - $25,5 \pm 5,3$ пг/мл, при крайне тяжелой - $89,5 \pm 18,4$ пг/мл.

Проведено сопоставление частоты встречаемости выраженного увеличения цитокинов в зависимости от степени тяжести БГМ.

Выраженное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ассоциировалось с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести (рис.3).

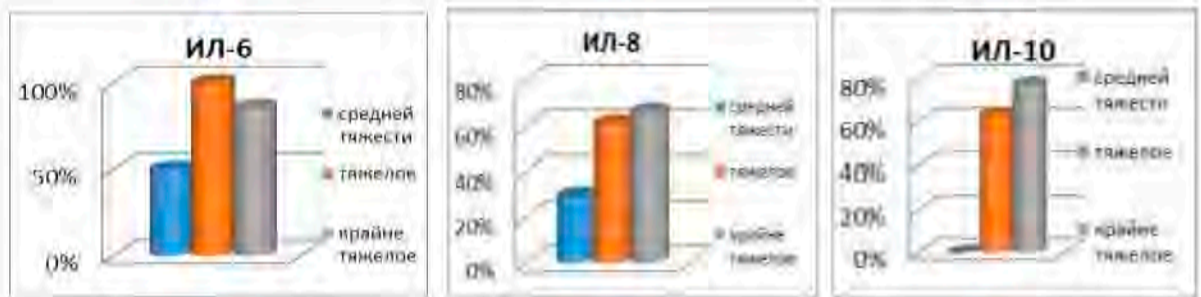


Рис. 3. Сопоставление выраженного увеличения (свыше 100 пг/мл- 4 ранг) уровней цитокинов при БГМ различной степени тяжести

Частота встречаемости выраженного увеличения цитокинов (свыше 100 пг/мл) достоверно различалась в зависимости от степени тяжести БГМ. При тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести БГМ уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 превышали 100 пг/мл в 85%, 61% и 63% случаях соответственно, тогда как при среднетяжелой степени тяжести - в 46%, 25% и 1,0 % соответственно.

Таким образом, при бактериальных гнойных менингитах в ЦСЖ отмечается повышение концентраций как про-, так и противовоспалительных цитокинов в острый период заболевания, особенно ИЛ-6, ИЛ-10. В период ранней реконвалесценции отмечается достоверное снижение концентрации всех провоспалительных цитокинов в ЦСЖ, что в клинической картине коррелирует с улучшением состояния. Однако указанные показатели не достигали уровня установленной нормы, что говорит о сохраняющемся интратекальном воспалении в период ранней реконвалесценции. На основании полученных данных можно предположить, что гиперпродукция цитокинов в острый период заболевания

обуславливает степень тяжести заболевания, так как при многократном увеличении как про-, так и противовоспалительных (более 100 пг/мл) цитокинов в ЦСЖ отмечалось тяжелая и крайне тяжелая степень заболевания, при низких значениях - среднетяжелая.

Анализ концентрации белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах выявил многократное их увеличение в остром периоде заболевания, превышающих контрольную группу в 2-40 раз (табл.19).

Таблица 19

Характеристика концентраций белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей в динамике заболевания

Показатели ликвора	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), M±m		
	БГМ , n=42		Контроль, n=23
	Период	M±m	
СРБ вч	острый	2,28±0,3*	0,06±0,008
	ранней реконвал.	0,17±0,05*	
Альбумин	острый	86,7±10,3*	17,4±1,85
	ранней реконвал.	26,74±2,8*	
Альфа1-АТ	острый	10,99±1,05*	1,48±0,15
	ранней реконвал.	4,12±0,6*	
Альфа2-МГ	острый	3,82±0,52*	0,14±0,05
	ранней реконвал.	0,51±0,07*	
Гаптоглобин	острый	2,49±0,37*	0,3±0,03
	ранней реконвал.	0,44±0,06	
Трансферрин	острый	4,71±0,46*	1,94±0,15
	ранней реконвал.	2,29±0,18	

* - достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

К периоду ранней реконвалесценции отмечена тенденция к снижению всех исследуемых белков в ЦСЖ, однако, у части пациентов концентрации БОФ не достигли контрольных значений. Достоверно повышены были концентрации СРБвч, альбумина, альфа1-АТ, альфа 2-МГ, что говорит о сохраняющемся интратекальном воспалении в этот период.

Анализ концентрации белков острой фазы в ЦСЖ в зависимости от возраста показал, что максимальное увеличение всех показателей отмечается в группе детей с 8 до 12 лет (однако, группа немногочисленна, $n=3$) (табл.20). В группе детей с 1 до 11 мес ($n=11$) также отмечены более высокие показатели общего белка, альбумина, альфа2-МГ, трансферрина, в сравнении с группами детей более старшего возраста, что, возможно обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста.

Таблица 20

Характеристика концентраций белков острой фазы ЦСЖ в острый период при бактериальных гнойных менингитах в зависимости от возраста пациентов

Показатели ликвора	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), у пациентов разного возраста ($M \pm m$)				
	1 - 11 мес $n=9(1)$	1 год- 3 года $n=17(2)$	4-7 лет $n=9(3)$	8-13 лет $n=3(4)$	14-17 лет $n=4(5)$
СРБвч	$2,45 \pm 0,68$	$1,78 \pm 0,33$	$1,15 \pm 0,35$	$4,47 \pm 2,24$	$3,48 \pm 0,77$
Альбумин	$95,38 \pm 18,2$	$63,82 \pm 7,59$	$60,44 \pm 10,2$	$216,50 \pm 47,50$	$77,50 \pm 13,45$
Альфа 1-АТ	$11,74 \pm 1,85$	$10,18 \pm 1,88$	$8,93 \pm 2,00$	$12,83 \pm 5,92$	$14,78 \pm 1,64$
Альфа 2-МГ	$4,36 \pm 0,99$	$3,02 \pm 0,47$	$2,66 \pm 0,48$	$4,40 \pm 3,18$	$3,83 \pm 0,76$
ГПТ	$2,23 \pm 0,48$	$2,22 \pm 0,53$	$1,69 \pm 0,64$	$6,10 \pm 4,10$	$2,63 \pm 0,79$
ТРФ	$6,01 \pm 1,02$	$3,93 \pm 0,39$	$3,22 \pm 0,35$	$12,65 \pm 0,05$	$4,40 \pm 0,78$

Анализ концентрации белков острой фазы в группах с различной степенью тяжести бактериальных гнойных менингитов: среднетяжелой (1 группа), тяжелой (2 группа) и крайне тяжелой (3 группа) не выявил достоверных отличий в составе цереброспинальной жидкости при первом обследовании (табл.21). Однако, в период ранней реконвалесценции (5 сутки) более высокие концентрации альфа1-АТ и альфа2-МГ выявлены у детей с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания. Также отмечена тенденция к повышению концентраций СРБ, альбумина, альфа1-АТ, альфа 2-МГ в период ранней реконвалесценции в группе детей с крайне тяжелой степенью тяжести, в сравнении с тяжелой.

Пролонгированные нарушения показателей белков острой фазы (альфа1-АТ, альфа2-МГ) ассоциировали с клинической картиной заболевания. Так, при тяжелой степени тяжести БГМ в период ранней реконвалесценции в 8% случаев наблюдались умеренно выраженные менингеальные симптомы, у 28% детей сохранялась лихорадка, у 15% - умеренно выраженная головная боль. При крайне тяжелой - сохранялся выраженный менингеальный синдром в 10% случаев, лихорадка - в 42%, головная боль - в 89%. В 21% случаев потребовалась смена антибактериальной терапии.

Таблица 21

Характеристика концентраций белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатель	Период	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), М±m количество исследований (n)			
		средне тяжелая n-15(1)	тяжелая n-14(2)	крайне тяжелая n-17(3)	Контроль n-23
СРБ вч	острый	2,8± 0,63*	1,46±0,38*	2,61±0,52*	0,06±0,01
	ранней реконвал	0,07± 0,02	0,14±0,03	0,24±0,1	
Альбумин	острый	77,0±8,26*	85,8±15,5*	78,12±15,27*	17,4±1,85
	ранней реконвал	26,77±4,05	18,95±1,97	29,6±4,87	
Альфа1-АТ	острый	12,8 ±1,82*	10,41±2,02*	10,26±1,66*	1, 48±0,15
	ранней реконвал	2,07±0,46	4,13±0,33*+	4,87±0,34*×	
Альфа2-МГ	острый	4,04±0,59*	3,16±0,66*	3,33±0,69*	0,14±0,05
	ранней реконвал	0,36±0,13	0,53±0,12*	0,59±0,11*	

*-Достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05)

+ - достоверные отличия между 1 и 2 группой (p<0,05)

×-достоверные отличия между 1 и 3 группой (p<0,05)

Таким образом, при БГМ в острый период отмечается многократное увеличение цитоза, содержание общего белка, всех белков острой фазы воспаления, не зависимо от этиологии и степени тяжести заболевания. В стадию реконвалесценции имеется тенденция к нормализации указанных показателей, но у части больных сохраняются повышенные значения, что в клинической картине коррелирует с крайне тяжелой и тяжело степенью тяжести бактериального гнойного менингита.

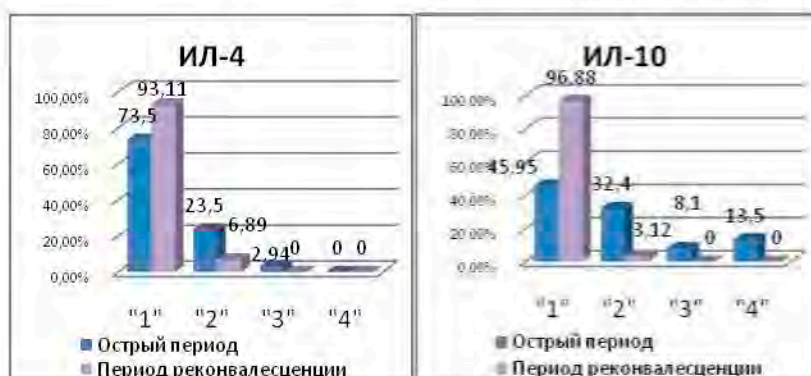
4.4. Цитокины и белки острой фазы в цереброспинальной жидкости при серозных менингитах и вирусных энцефалитах у детей

В остром периоде серозных менингитов в ЦСЖ среди провоспалительных цитокинов максимально увеличенной оказалась концентрация ИЛ-6. У 73,9 % она превышала 100 пг/мл. Концентрация ИЛ-8 находилась в более низком диапазоне, «4» рангу соответствовало 46% значений (рис.4). Напротив, концентрации ИЛ-1 β чаще находились в диапазоне, соответствующем «норме» (58,7%), либо были умеренно увеличены (37,9 % детей). Уровень ИЛ-4 был в «норме» у большинства больных серозным менингитом (73,5%). Умеренное увеличение обнаружено у 23,6 % детей, с отсутствием значимого и выраженного увеличения концентрации ИЛ-4. В то же время увеличение концентрации ИЛ-10, превышающей 100 пг/мл, обнаружено лишь у 13,5 %. Тогда как у 46% детей концентрация ИЛ-10 не отличалась от значений аналогичных показателей в контрольной группе. В периоде реконвалесценции обнаружено значительное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ (рис.4).

Провоспалительные цитокины



Противовоспалительные цитокины



«1»	0 - 10 пг/мл
«2»	11 - 50 пг/мл
«3»	51- 100пг/мл
«4»	>100пг/мл

- «1» - диапазон концентраций 0-10 пг/мл («норма»),
 «2» - диапазон концентраций 11-50 пг/мл (умеренное увеличение),
 «3» - диапазон концентраций 51-100 пг/мл (значимое увеличение),
 «4» - концентрации цитокинов >100 пг/мл (выраженное увеличение).

Рис.4. Частота встречаемости различной степени увеличения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ при серозных менингитах у детей

При расчете средних значений концентраций цитокинов в ЦСЖ установлено достоверное увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в остром периоде по сравнению с контрольной группой (табл.22). В периоде реконвалесценции отмечена тенденция к увеличению концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с группой контроля, однако различия были не достоверны.

Таблица 22

Характеристика концентраций цитокинов в цереброспинальной жидкости при серозных менингитах у детей в динамике заболевания

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл), М±m.		
	Острый период (n= 38)	Период ранней реконвалесценции(n=32)	Контроль (n=23)
ИЛ-1β	5,05±0,89	5,86±0,82	2,69±0,84
ИЛ-6	330,82±42,2*°	16,84±6,75	5,91±1,83
ИЛ-8	145,2±24,81*°	22,31±5,28	14,33±7,71
ИЛ-4	4,25±0,33	9,42±2,69	8,96±3,16
ИЛ-10	30,62±6,8*°	0,84±0,23	1,15±0,34

*-достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05)

° - достоверные отличия между БГМ и СМ (p<0,05)

При анализе цитокинового профиля в зависимости от возраста выявлено, что при серозных менингитах в группах детей 3-7 и 8-12 лет имеется тенденция к увеличению средних значений концентраций провоспалительных цитокинов, в то время как в старшей возрастной группе (13 -17) - противовоспалительных. Зависимости концентрации цитокинов от тяжести заболевания обнаружить не удалось, так как более 90% детей переносили среднетяжелую форму заболевания.

Таким образом, при серозных менингитах отмечалось увеличение концентраций провоспалительных цитокинов в острый период с практически полной нормализацией в период реконвалесценции, что в клинической картине ассоциирует с выздоровлением.

При серозных менингитах в острый период выявлено увеличение уровня альбумина и альфа-1 антитрипсина в 2 раза, альфа-2 макроглобулина в 4 раза (табл.23). Максимальные значения концентраций белков острой фазы в ЦСЖ отмечены у пациента с серозным менингитом смешанной (туберкулезно – листериозно- энтеровирусной) этиологии: СРБ вч -1,71 мл/дл, альбумин 166 мл/дл, альфа1-АТ-12,4 мл/дл, альфа2-МГ- 2,7 мл/дл, гаптоглобин -2,0 мл/дл, трансферрин-6,2 мл/дл, что ассоциировало с тяжелой степенью тяжести.

Таблица 23

Характеристика концентраций белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при серозных менингитах и вирусных энцефалитах у детей в динамике заболевания

Показатели ликвора	Период заболевания	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мл/дл), $M \pm m$		Контроль
		Серозные менингиты	Вирусные энцефалиты	
СРБ вч	острый	$0,07 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,04$	$0,06 \pm 0,008$
	ранней реконвал.	$0,05 \pm 0,01$	-	
Альбумин	острый	$35,02 \pm 2,84^*$	$32,43 \pm 7,17$	$17,4 \pm 1,85$
	ранней реконвал.	$26,0 \pm 3,8$	-	
Альфа 1-АТ	острый	$2,98 \pm 0,46^*$	$1,29 \pm 0,38$	$1,48 \pm 0,15$
	ранней реконвал.	$1,57 \pm 0,18$	-	
Альфа 2 -МГ	острый	$0,58 \pm 0,1^*$	$0,37 \pm 0,14$	$0,14 \pm 0,05$
	ранней реконвал.	$0,43 \pm 0,08^*$	-	
Гаптоглобин	острый	$0,44 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,20^*$	$0,3 \pm 0,03$
	ранней реконвал.	$0,3 \pm 0,05$	-	
Трансферрин	острый	$2,45 \pm 0,2$	$2,97 \pm 0,76$	$1,94 \pm 0,15$
	ранней реконвал.	$2,56 \pm 0,26$	-	

*-достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$)

Исследования в динамике БОФ у больных СМ выявило уменьшение и практически полную нормализацию БОФ, что совпадало с клиническим выздоровлением. Отмечено достоверно более высокое содержание альфа2-МГ, в сравнении с группой контроля в период ранней реконвалесценции

Анализ возрастных особенностей содержания белков острой фазы при серозных менингитах выявил тенденцию к увеличению содержания альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобина в группе детей с 13-17 лет без наличия достоверных различий (табл.24).

Таблица 24

Характеристика концентраций белков острой фазы ЦСЖ в острый период при серозных менингитах в зависимости от возраста пациентов

Показатели ликвора	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), M±m у пациентов разного возраста		
	4- 7 лет (n-15)	8-12 лет (n-16)	13-17 лет (n-16)
СРБ вч	0,1±0,03	0,06±0,01	0,04±0,02
Альбумин	31,9±8,13	34,88±2,55	44,65±6,95
Альфа1-АГ	1,68±0,57	2,22±0,21	4,12±1,1
Альфа2-МГ	0,27±0,09	0,56±0,09	1,06±0,36
Гаптоглобин	0,28±0,11	0,44±0,04	0,7±0,24
Трансферрин	2,07±0,4	2,92±0,23	2,23±0,55

При вирусных энцефалитах в острый период отмечено увеличение цитоza в 20 раз и концентрации гаптоглобина в среднем, в 3 раза, остальные показатели не отличались от контрольной группы. Зависимости концентраций цитокинов от возраста и тяжести заболевания не обнаружено. У большинства детей с энцефалитами в остром периоде не обнаружено увеличения концентрации цитокинов (все значения цитокинов соответствуют «1» и «2» рангу). Лишь у одного пациента с клещевым энцефалитом в острый период отмечалось увеличение ИЛ-6 до «4» ранга. Низкие концентрации цитокинов при ВЭ могут быть связаны с повреждением астроцитов, клеток микроглии, что, вероятно, приводит к нарушению нейроиммуноэндокринных взаимодействий и снижению их выработки.

Таким образом, установлено, что увеличение в цереброспинальной жидкости концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы, определяется нозологической формой, возрастом пациентов,

коррелирует с тяжестью заболевания, что указывает на их роль в патогенезе нейроинфекционных заболеваний.

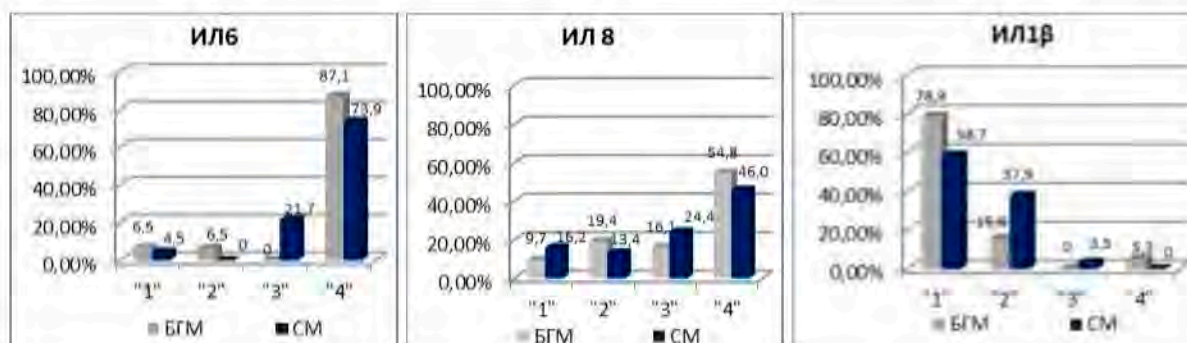
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Изменения цитокинового статуса и белкового спектра в ЦСЖ при различных нозологических формах нейроинфекционных заболеваний, обусловили анализ их зависимости от природы возбудителя (вирусной или бактериальной) для определения их значения в лабораторной диагностике и углубления знаний о характере и закономерностях интратекального воспаления.

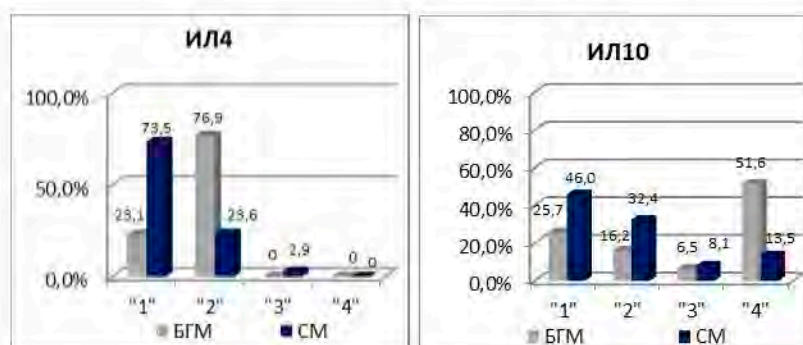
В результате анализа цитокинового профиля установлено, что в остром периоде как бактериального гнойного, так и серозного вирусного менингита концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) в ЦСЖ изменяются однонаправленно, что находит отражение в частоте встречаемости рангов, соответствующих различной степени их увеличения. Так, уровень ИЛ-6 превышал 100 пг/мл у 87% и 73,9% обследованных при БГМ и СМ соответственно. Это свидетельствует о значимости исследованных цитокинов в запуске интратекального воспаления независимо от бактериальной или вирусной природы возбудителя. В то же время изменения в уровнях противовоспалительных цитокинов имели разную направленность в зависимости от серозного вирусного или бактериального гнойного воспаления.

При серозном менингите концентрация ИЛ-4 в остром периоде была в «норме» у большинства больных (73,5 %) и лишь у 23,1 % - с БГМ (рис.5). Умеренное увеличение ИЛ-4 обнаружено у 76,9% и 23,6 % при БГМ и СМ соответственно. Увеличение концентрации ИЛ-10, превышающее 100 пг/мл, выявлено у 51,6% детей с БГМ и лишь у 13,5 % - с серозным менингитом.

Провоспалительные цитокины



Противовоспалительные цитокины



«1»	0 - 10 пг/мл
«2»	11 - 50 пг/мл
«3»	51- 100пг/мл
«4»	>100пг/мл

- «1» - диапазон концентраций 0-10 пг/мл («норма»),
 «2» - диапазон концентраций 11-50 пг/мл (умеренное увеличение),
 «3» - диапазон концентраций 51-100 пг/мл (значимое увеличение),
 «4» - концентрации цитокинов >100 пг/мл (выраженное увеличение).

Рис.5. Частота встречаемости различной степени увеличения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ остром периоде при бактериальных гнойных и серозных менингитах в у детей

Сравнительный анализ средних значений показал, что при БГМ в остром периоде достоверно увеличены концентрации некоторых цитокинов по сравнению с СМ: ИЛ-1β в 3 раза, ИЛ-6 - в 2 раза, ИЛ-10 - в 7, 5 раз (табл. 25). В период реконвалесценции концентрация ИЛ-10 при БГМ была достоверно выше в отличие от серозного менингита.

Таблица 25

Характеристика концентраций цитокинов в острый период при
бактериальных гнойных и серозных менингитах у детей

Цитокины	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл)		
	M±m, пг/мл		
	БГМ (n=28)	СМ (n=38)	Контрольная группа
ИЛ-1β	17,9±3,8* ^о	5,05±0,89	2,69±0,84
ИЛ-6	650,5±64,0* ^о	330,82±42,2 *	5,91±1,83
ИЛ-8	182,5±38,23 *	145,2±24,81*	14,33±7,71
ИЛ-4	19,33±3,48 ^о	7,7±1,1	8,96±3,16
ИЛ-10	230,5±73,21* ^о	30,62±6,8*	1,15±0,34

* — достоверные отличия от контрольной группы ($p \leq 0,05$)

^о — достоверные различия между БГМ и СМ ($p \leq 0,05$)

Так, при БГМ отмечается достоверное увеличение ИЛ-1 β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в сравнение с СМ, что можно использовать с целью дифференциальной диагностики бактериальных гнойных и серозных вирусных менингитов.

Вероятно, нарастание концентрации провоспалительных цитокинов в ЦСЖ в острый период заболевания при бактериальных гнойных и серозных вирусных менингитах отражает общую ответную реакцию организма, сопровождающуюся активацией иммунной системы на внедрение инфекционного агента. Из провоспалительных цитокинов, наиболее выраженное увеличение выявлено у ИЛ-6 как при бактериальных гнойных, так и при серозных вирусных менингитах, что, вероятно, обусловлено повышенной активностью эндотелиоцитов и глиальных клеток в ответ на воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло ЦНС. При БГМ и СМ отмечено увеличение ИЛ-8 в ЦСЖ, но выраженное в меньшей степени, чем ИЛ-6. Его действие направлено на нейтрализацию бактерий, вирусов и продуктов их жизнедеятельности в интратекальном пространстве. ИЛ-1β показал минимальное увеличение концентрации в остром периоде менингитов, что, возможно, обусловлено гиперпродукцией ИЛ-6, который снижает уровень ИЛ-1β, а также действием его антагониста, вырабатываемого моноцитами и нейтрофилами. Нельзя исключить, что

умеренное увеличение обусловлено проведением люмбальной пункции позднее первых суток заболевания. Показано, что действие ИЛ-6 может приводить к снижению активированного ИЛ-1 β , а ИЛ-10 индуцирует экспрессию рецепторного аппарата для ИЛ-1 α . Обратило на себя внимание значительное увеличение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в остром периоде, максимальное при БГМ, что, вероятно, оказывает протективное действие и препятствует чрезмерному развитию воспалительных интратекальных реакций. В то же время отмечено незначительное увеличение другого цитокина, обладающего противовоспалительными свойствами – ИЛ-4, умеренно увеличенного, как в острый период заболевания, так и в стадии реконвалесценции при бактериальных гнойных и серозных менингитах.

Достоверное снижение концентрации всех провоспалительных цитокинов в ЦСЖ к периоду реконвалесценции коррелировало с улучшением в клинической картине заболевания, однако, показатели не достигли уровня установленной нормы, что свидетельствует о сохраняющемся интратекальном воспалении в период ранней реконвалесценции.

При анализе БОФ при менингитах различной этиологии, установлено максимальное увеличение концентрации всех белков острой фазы при бактериальных гнойных менингитах в сравнении с серозными вирусными менингитами (табл. 26).

В остром периоде при БГМ имело место достоверное увеличение концентрации СРБ вч (в 32 раза), альбумина (в 2,5 раза), альфа1-антитрипсина (в 3,6 раз), альфа2-макроглобулина (в 6,6 раз), гаптоглобина (в 5,7 раз), трансферрина (в 1,9 раз) по сравнению с серозными менингитами. При острой респираторной вирусной инфекции с менингеальными явлениями (контрольная группа) концентрации белков острой фазы в ЦСЖ оказались минимальными.

Таблица 26

Характеристика концентраций белков острой фазы в острый период при бактериальных гнойных и серозных вирусных менингитах у детей

Показатели ликвора	Концентрация белков острой фазы в ЦСЖ (мг/дл), М±m		
	БГМ n-42	СМ n-34	Контрольная группа n-23
СРБ	2,28±0,3* °	0,07±0,01	0,06±0,008
Альбумин	86,7±10,3* °	35,02±2,84*	17,4±1,85
A1-АТ	10,99±1,05* °	2,98±0,46*	1,48±0,15
A2-МГ	3,82±0,52* °	0,58±0,1*	0,14±0,05
Гаптоглобин	2,49±0,37* °	0,44±0,07	0,3±0,03
Трансферрин	4,71±0,46*	2,45±0,2	1,94±0,15

* — достоверность различий от контрольной группы (p < 0,05)

° — достоверность различий БГМ от СМ (p < 0,05)

При анализе концентрации белков острой фазы установлено достоверное их увеличение при бактериальных гнойных менингитах в сравнении с серозными вирусными, что может быть использовано с целью дифференциальной диагностики. Наиболее точным оказалось определение концентрации гаптоглобина (заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей» приоритетная справка №2013 158789 от 27.12.2013). Известно, что гаптоглобин является положительным острофазным реактантом. Синтез его возрастает под действием эндотоксинов бактерий, простагландинов и цитокинов. При воспалении он выполняет функции антиоксиданта, уменьшая повреждения клеток, препятствует утилизации железа гемоглобина патогенными бактериями, угнетает синтез простагландинов, ингибирует метаболизм нейтрофилов. Способ разработан и апробирован у 85 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В цереброспинальной жидкости, полученной при люмбальной пункции в остром периоде заболевания, определяют концентрацию гаптоглобина и при её значении, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл диагностируют бактериальный менингит. Чувствительность метода составила

81,6% специфичность – 96%, что существенно выше литературных аналогов (71, 86).

В стадии реконвалесценции концентрация альфа1-антитрипсина при БГМ была достоверно выше в отличие от серозного менингита и вирусного энцефалита в этот период, что вероятно, связано с большим количеством нейтрофилов при БГМ, содержащих сериновые протеазы, на расщепление которых направлено действие альфа1-АТ. Пролонгированные нарушения с изменением показателей белков острой фазы воспаления в интратекальном пространстве коррелировало с крайне тяжелым течением и тяжелым осложненным течением бактериальных гнойных менингитов у детей, что можно использовать для контроля за эффективностью лечения и прогноза тяжести заболевания.

Так, известно, что в ЦСЖ практически отсутствуют элементы противоинфекционной защиты (компоненты системы комплемента, иммуноглобулины), что позволяет эффективно размножаться возбудителям, которые в свою очередь, индуцируют эндотелий мозговых капилляров для выработки медиаторов воспаления. Экспрессия провоспалительных цитокинов осуществляется в ответ на внедрение инфекционного агента, способствуя уничтожению возбудителя, с одной стороны, но и усугубляя повреждение тканей, с другой. В качестве ответной реакции происходит выработка противовоспалительных цитокинов, ограничивающих избыточный воспалительный стимул и защищающих ткань мозга от повреждения. Цитокины также индуцируют выработку белков острой фазы в печени. Учитывая, что эти белково-пептидные молекулы являются медиаторами развития воспаления и активации иммунного ответа, нами проведено исследование корреляционной зависимости между ними.

В острый период БГМ выявлена положительная корреляционная связь концентрации ИЛ-1 β с уровнем общего белка и цитоза и практически со всеми белками острой фазы, за исключением С-реактивного белка высокочувствительного (табл.27).

Таблица 27

Наличие корреляционной связи между цитокинами и белками острой фазы при бактериальных гнойных менингитах в острый период у детей

Показатели	Коэффициент корреляции между концентрациями цитокинов и белков острой фазы				
	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
о.белок	0,61	-	-	0,42	0,58
цитоз	0,37	-	0,40	-	0,68
СРБ	-	0,42	-	0,37	0,49
Альбумин	0,69	-	-	0,35	0,41
A1-АТ	0,52	-	-	0,31	0,47
A2-МГ	0,47	-	-	0,35	0,49
ГПТ	0,56	-	-	-	0,49
ТРФ	0,51	-0,67	-	-	-

$p < 0,05$ — достоверность различий

ИЛ-1 β является основным активатором воспалительного процесса, определяющим остроту и степень выраженности воспалительных реакций в ЦНС и ведет к увеличению проницаемости ГЭБ. Также положительная связь отмечена между ИЛ-6 и цитозом, ИЛ-8 и общим белком, СРБ, альбумином, альфа1-АТ, альфа2-МГ. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 имеет прямую связь с уровнем СРБ вч, и обратную корреляционную связь с уровнем ТРФ. Концентрация ИЛ-10 - положительные корреляционные связи с общим белком, цитозом и всеми белками острой фазы, за исключением ТРФ (см табл.27).

В острый период БГМ выявлена положительная корреляция между провоспалительным цитокином ИЛ-6 с выраженностью менингеальных симптомов, наличием и длительностью септического шока ($r=0,45$ и $r=0,45$ соответственно). Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 имеет положительную корреляционную связь с тяжестью течения заболевания ($r=0,44$), а также с выраженностью и длительностью менингеальных симптомов ($r=0,66$ и $r=0,48$ соответственно). Уровень А2-МГ также имеет прямую связь с тяжестью

заболевания и выраженностью, и длительностью менингеальных симптомов ($r=0,39$, $r=0,36$, $r=0,30$). У СРБ выявлена положительная корреляционная связь с течением заболевания и выраженностью менингеальных симптомов ($r=0,37$, $r=0,36$). В стадии реконвалесценции при БГМ отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-1 и общим белком ЦСЖ ($r=0,72$, $p=0,009$), а также ИЛ-6 и цитозом ($r=0,62$, $p=0,03$).

При серозных менингитах в острую фазу обнаружена положительная корреляционная связь между ИЛ-1 β с СРБ, гаптоглобином и трансферрином. Уровень ИЛ-4 имеет отрицательную связь с уровнем альбумином и трансферрином, ИЛ-8 с СРБ, альбумином и трансферрином, ИЛ-10 с альбумином и гаптоглобином (табл.28).

Таблица 28

Наличие корреляционной связи между цитокинами и белками острой фазы при серозных менингитах в острый период заболевания у детей

Показатели	Коэффициент корреляции между концентрациями цитокинов и белков острой фазы				
	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
о.белок	-	-	-	-	-
цитоз	-	-	-	-	-
СРБ	0,46	-	-	-0,34	-
Альбумин	-	-0,39	-	-0,34	-0,42
A1-АТ	-	-	-	-	-
A2-МГ	-	-	-	-	-
ГПТ	0,61	-	-	-	-0,43
ТРФ	0,47	-0,38	-	-0,45	-

$p < 0,05$ — достоверность различий

При серозных менингитах выявлена положительная корреляционная связь ИЛ-1 β с интоксикационным синдромом ($r=0,67$), ИЛ-6 с выраженностью менингеальных симптомов ($r=0,3$). Также выявлена прямая связь уровня СРБ и ГПТ с синдромом интоксикации ($r=0,32$, $r=0,67$ соответственно). Отрицательная корреляционная связь обнаружена между уровнем альбумина и длительность

менингеальных симптомов ($r=-0,42$). В стадии реконвалесценции выявлена положительная корреляционная связь между ИЛ-1 β и уровнем СРБ, ТРФ ($r=0,56$ и $r=0,6$ соответственно). ИЛ-6 имеет обратную связь с трансферрином ($r=0,51$).

Установленные в ходе данного исследования факты зависимости увеличения концентрации белков острой фазы и цитокинов от нозологической формы, тяжести заболевания и корреляционные зависимости, свидетельствуют об их значимости в процесса пато- и саногенеза и могут быть использованы в клинической лабораторной диагностике.

Таким образом, при сопоставлении серозных и бактериальных менингитов выявлено увеличение различной степени концентраций БОФ и цитокинов, свидетельствующее не только об общих закономерностях нейроинфекционного процесса, но и об особенностях, обусловленных возбудителем. Установлено, что определения концентрации цитокинов в ЦСЖ можно использовать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия этиологии менингитов. Однако определение уровня цитокинов в ЦСЖ не является методом экспресс-диагностики.

При анализе корреляционных связей отмечено, что ИЛ-1 β имеет положительные связи с БОФ как при БГМ, так и при СМ, что вероятно обусловлено тем, что ИЛ-1 β являясь первичным медиатором, способствует запуску иммунного ответа, выработки вторичных медиаторов воспаления. При БГМ также выявлены положительные корреляционные связи ИЛ-8 и ИЛ-10 практически со всеми стандартными показателями ЦСЖ и БОФ. Этот факт вероятно обусловлен, тем, что при БГМ в ЦСЖ преобладают нейтрофилы, которые являются первым «эшелон» врожденного иммунитета, и путем синтеза ИЛ-8 привлекают к себе макрофаги, фагоцитирующие микроорганизмы и запускающие перекисное окисление липидов(12). В ответ происходит выработка противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который подавляет транскрипцию генов цитокинов воспаления в нейтрофилах(2). При вирусных серозных

менингитах, вероятно, главенствующую роль в противоинфекционной защите имеет система интерферонов, обеспечивающих основное противовирусное действие(4). Выявленная корреляционная связь между клинической картиной, белками острой фазы и цитокинами подтверждает участие этих медиаторов в развитии интратекального воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы развития нейроинфекционных заболеваний имеют общие закономерности и индивидуальные особенности, обусловленные возбудителем и ответными реакциями заболевшего ребенка. Особое внимание в последние годы уделяется роли возбудителей в особенностях клинического течения бактериальных гнойных менингитов. Установлено, что при БГМ наиболее часто встречающимися возбудителями являются *N.meningitidis*, *H.influenza*, *S.pneumonia* (38,51,63,65). По данным литературы более тяжелое течение менингитов отмечается при гемофильной и пневмококковой этиологии заболевания. В период 2010-2013 гг. в ФГБУ НИИДИ ФМБА России случаи пневмококковых менингитов были единичны. На ранних сроках дети погибали, что не дало возможности включить их в настоящее исследование. Приблизительно в равном соотношении были диагностированы БГМ менингококковой (19 детей) и гемофильной (20 детей) этиологии. Лишь у 3-х пациентов этиология не была уточнена. Установленные в настоящем исследовании особенности течения менингитов разной этиологии в целом совпадали с литературными данными. При БГМ гемофильной этиологии чаще фиксировали подострое начало заболевания, вероятно, свидетельствующее о длительной персистенции возбудителя в кровеносном русле. Высокая патогенность *Hib* связана со способностью подавлять фагоцитоз, вследствие чего продукция антител В-лимфоцитами активируется без участия Т-хелперов, что приводит к недостаточному иммунному ответу, отсутствию бустерного отклика при повторной экспозиции антигена гемофильной палочки. Очевидно, такие свойства гемофильной палочки приводят к достоверно большей продолжительности, по сравнению с менингококковым менингитом, общезлового, менингеального синдромов и длительности нахождения в стационаре. Гемофильный менингит в 71% случаев, имел крайнюю степень тяжести, в то время как при БГМ менингококковой этиологии преобладала тяжелая степень в 40%.

При СМ характер течения заболевания в зависимости от этиологии менее изучен. В настоящем исследовании установлены отличия клинических проявлений при менингитах энтеровирусной этиологии от неуточненной и смешанной этиологии. Так при энтеровирусных менингитах отмечается более выраженный полиморфизм клинических симптомов (миалгический, гастроинтестинальный синдром), что обусловлено тропностью энтеровирусов к мышечной ткани, кишечному эпителию. При серозных менингитах смешанной этиологии выявлено достоверно увеличение продолжительности менингеального и общемозгового синдромов, в сравнении с менингитами другой этиологии, что возможно обусловлено аддитивным действием возбудителей.

Установлено, что при вирусных энцефалитах характер течения заболевания также зависел от возбудителя. Наиболее тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты, что вероятно, связано с прямым цитопатическим действием вирусов, приводящее к формированию очагов некроза и развитию судорожно-коматозного состояния.

В доступной литературе, данные, касающиеся возрастных особенностей нейроинфекций, немногочисленны. В нашей работе установлена зависимость клинических проявлений БГМ от возраста пациентов. Так у детей раннего возраста преобладали общеинфекционные и общемозговые симптомы над менингеальными, чаще выявлялись осложнения со стороны ЦНС, что вероятно, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями головного мозга у детей раннего возраста. У детей старше 3 лет имела место выраженная менингеальная и общемозговая симптоматика. В возрасте с 1 до 3 лет в 40% случаев заболевание имело крайнюю степень тяжести, что вероятно, обусловлено незрелостью иммунной системы ребенка, в частности, неспособностью к выработке защитных антител. При СМ в возрастной структуре преобладали дети с 8 до 17 лет, с типичной клинической картиной, возрастные особенности, возможно, связаны с основным путем передачи инфекции (водным) (посещения бассейнов, лагерей, купание в открытых водоемах). При ВЭ среди заболевших преобладали дети в

возрасте 4 - 7 лет, отмечено, что у детей этой группы преобладали общемозговые симптомы в острый период заболевания, тогда как у детей старшего возраста (13-17 лет) – очаговая симптоматика.

Данные современной литературы о структуре и физиологии ликворной системы свидетельствуют о близком контакте с тканью ЦНС, что обеспечивает проникновение в ЦСЖ метаболитов мозга и позволяет судить об изменениях, происходящих в оболочках головного мозга и мозговой паренхиме при ее заболеваниях. При подозрении на нейроинфекционный процесс проведение люмбальной пункции является обязательной манипуляцией, так как только исследование ЦСЖ отражает реальное состояние процессов, происходящих в интратекальном пространстве. В ЦСЖ определяют уровень цитоза и общего белка с дифференциацией клеток на поли- и мононуклеары, данные показатели используют для диагностики и дифференциальной диагностики менингитов, по ним можно косвенно судить о степени воспалительного процесса. Имеются единичные работы по изучению некоторых белков острой фазы и цитокинов в ЦСЖ в патогенезе нейроинфекций (2,116). В настоящей работе показано увеличение в остром периоде серозных и бактериальных менингитов про- и противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы, прямо коррелирующих между собой и с клиническими проявлениями заболевания. Это указывает на их значимость в формировании характера течения и исходов заболевания. Установлено значение этих показателей для дифференциальной диагностики серозных и бактериальных гнойных менингитов и прогноза их течения.

Таким образом, на основании литературных данных и собственных исследований (2, 13, 36, 64, 100, 105) современную концепцию патогенеза острых нейроинфекций можно представить следующим образом: при нейроинфекциях патологический процесс происходит как в крови, так и в ЦСЖ, куда патогенные факторы попадают через гематоэнцефалический барьер. В результате бактериальной или вирусной инвазии через слизистые назофарингеального тракта и последующей бактериемии, токсинемии или вирусемии повышается

проницаемость гематоэнцефалического барьера. Попадая в интратекальное пространство, микробы, вирусы и их факторы патогенности оказывают активирующее влияние на эндотелий мозговых сосудов, периваскулярные макрофаги мозга, клетки астроглии, микроглии и эпендимы, которые начинают продуцировать про- и противовоспалительные цитокины. С одной стороны, провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , активируют эндотелиальные клетки, секретирующие полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, избыточная продукция которых приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, стимулируют синтез белков острой фазы воспаления, а ИЛ-6 индуцирует реакцию острой фазы воспаления, ИЛ-8 – повышает хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, активирует синтез ими молекул адгезии. С другой стороны, эти же цитокины регулируют неспецифическую защиту и специфический иммунитет, усиливают пролиферацию CD4 клеток, рост и дифференцировку В-клеток. Степень активации этих цитокинов в острый период заболевания определяет ход патологического процесса. Параллельно с интратекальным синтезом провоспалительных цитокинов, идёт выработка противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, который оказывая супрессорное влияние на все провоспалительные цитокины, повышает жизнеспособность нейронов и клеток глии, тем самым осуществляя нейропротективное действие. Одновременно происходит синтез регуляторного цитокина ИЛ-4, подавляющего активность макрофагов, процесс биосинтеза цитокинов — ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-6, оказывая противовоспалительный эффект. Следствием интратекального выраженного цитокинового дисбаланса является модуляция интратекального воспалительного процесса, гиперсекреция ЦСЖ, развитие эндотелиальной дисфункции, церебрального васкулита и ОГМ, что приводит к снижению церебрального кровотока и мозговой дисфункции, нарастанию лактата и активации патологического апоптоза, вторичной гибели нейронов. При нейроинфекциях, наряду с интратекальным цитокиновым дисбалансом, при поражении ГЭБ,

отмечается проникновение в забарьерную область белков острой фазы воспаления, которые в основном синтезируются в печени и являются универсальными маркерами тканевого поражения. СРБ выполняет как защитную функцию, так и иммуномодулирующую, отражая тяжесть воспалительного процесса. Альфа1-антитрипсин, попадая в интратекальное пространство, ингибирует протеолитические ферменты, а альфа 2- макроглобулин, помимо этого, участвует в регуляции иммунных реакций, трансферрин обладает бактерицидным эффектом. Повышенная проницаемость ГЭБ и потеря его селективности также обуславливает проникновение в ЦСЖ высокомолекулярных белков сыворотки крови, таких как гаптоглобины типа Нр 2-1, Нр 2-2, оказывающих выраженное антиоксидантное действие, проявляющих бактериостатические свойства. Следствием поступления белков острой фазы воспаления в ЦСЖ является активация противовоспалительных и репаративных процессов в интратекальном пространстве, однако их выраженность определяется характером нейроинфекционного заболевания и его этиологией, что подтверждено в данном исследовании. Наличие достоверных корреляционных связей между цитокинами, белками острой фазы воспаления в ЦСЖ и тяжестью клинических проявлений в остром периоде нейроинфекций позволяет утверждать их высокую значимость в формировании характера течения заболевания. Проведённые исследования свидетельствуют о важной роли иммунного и биохимического дисбаланса в ЦСЖ в генезе нейроинфекций, что может определить тактику дифференциальной диагностики и прогноза заболевания, что обуславливает медико-социальную эффективность данной работы.

ВЫВОДЫ:

1. Особенности клинических проявлений нейроинфекций у детей зависят от нозологической формы, тяжести заболевания, возраста. При бактериальных гнойных менингитах в 40% случаев имела место крайняя степень тяжести заболевания у детей с гемофильными менингитами в возрасте от 1-го до 3-х лет, осложненная развитием отека головного мозга. При серозных менингитах у детей заболевание имело среднетяжелую степень тяжести вне зависимости от возраста и этиологии. Вирусные энцефалиты во всех возрастных группах имели тяжелую степень тяжести, с развитием неврологического дефицита. Особенно тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты с развитием в 60% фокальных судорог и гемипареза.
2. Установлено различие содержания белков острой фазы в ЦСЖ в острый период нейроинфекций: при бактериальных гнойных менингитах имело место увеличение концентраций альфа1-антитрипсина в среднем до $10,99 \pm 1,05$ мг/дл, альфа 2- макроглобулина до $3,82 \pm 0,52$ мг/дл и гаптоглобина до $2,49 \pm 0,37$ мг/дл, тогда как при серозных менингитах увеличение до $2,98 \pm 0,46$ мг/дл, $0,58 \pm 0,1$ мг/дл и $0,44 \pm 0,07$ мг/дл соответственно, при норме альфа 1-АТ - $1,48 \pm 0,15$ мг/дл, альфа 2-МГ - $0,14 \pm 0,05$ мг/дл, гаптоглобина - $0,3 \pm 0,03$ мг/дл. При вирусных энцефалитах отмечено увеличение уровня только гаптоглобина в среднем до $0,97 \pm 0,20$ мг/дл, что может быть использовано в клинической лабораторной диагностике.
3. Доказано, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ в острый период нейроинфекций зависит от нозологической формы заболевания. Так, при БГМ отмечается повышение ИЛ-6 и ИЛ-10 в среднем до $650,5 \pm 64,0$ пг/мл и $230,5 \pm 73,21$ пг/мл соответственно, при серозных менингитах до $330,82 \pm 42,2$ пг/мл и $30,62 \pm 6,8$ пг/мл соответственно, при условной норме ИЛ-6 и ИЛ-10- до 10 пг/мл. Тогда как при вирусных энцефалитах концентрации этих цитокинов не отличались от условной нормы. Причем, при

тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести бактериальных гнойных менингитов концентрация ИЛ-10 в ЦСЖ в остром периоде была увеличена в среднем до $200,1 \pm 55,9$ пг/мл и $431,4 \pm 191,9$ пг/мл соответственно. При среднетяжелой степени - была достоверно ниже, в среднем до $13,3 \pm 5,3$ пг/мл, что может быть использовано в клинической лабораторной диагностике.

4. Выявлено, что характер динамики цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ при бактериальных гнойных менингитах зависит от степени тяжести заболевания. При среднетяжелой степени тяжести к периоду ранней реконвалесценции (5 сутки) на фоне нормализации клеточного состава ЦСЖ концентрации альфа1-антитрипсина и ИЛ-10 оставались повышенными в среднем до $2,07 \pm 0,46$ мг/дл и $11,9 \pm 3,5$ пг/мл, при тяжелой - $4,13 \pm 0,3$ мг/дл и $25,5 \pm 5,3$ пг/мл, при крайне тяжелой - $4,87 \pm 1,34$ мг/дл и $89,5 \pm 18,4$ пг/мл соответственно.
5. Доказано, что для гнойного и серозного воспаления мозговых оболочек может быть использовано определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в острый период заболевания, тогда как для прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов – исследование ИЛ-10 в острый период заболевания и альфа1-АТ в динамике заболевания (на 1 и 5 сутки).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов целесообразно использовать определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в острый период заболевания при проведении первой люмбальной пункции. При концентрации гаптоглобина, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит.
2. Для прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов рекомендуется определение ИЛ-10, альфа 1-антитрипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания. Увеличение концентрации ИЛ-10 в ЦСЖ в острый период выше 100 пг/ мл и более предполагает тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести заболевания. При сохранении концентрации альфа 1- АТ в период ранней реконвалесценции выше 3,0 мг/дл прогнозируется тяжелая и крайне тяжелая степень бактериальных гнойных менингитов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для изучения механизмов компенсаторных реакций центральной нервной системы в условиях нейроинфекционного процесса целесообразно дальнейшее углубленное исследование состава цереброспинальной жидкости, в том числе исследование иммунокомпетентных клеток ликвора и более широкого спектра цитокинов для уточнения механизмов интратекального иммунного ответа и роли цереброспинальной жидкости в процессах пато - и саногенеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Альфа 1 – АТ - альфа-1 - антитрипсин

Альфа 2 –МГ – альфа 2 - макроглобулин

АСВП – акустические вызванные потенциалы

БГМ – бактериальный гнойный менингит

БОФ – белки острой фазы

СРБ – С - реактивный белок

СРБ вч – С - реактивный белок высокочувствительный

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЭ – вирусные энцефалиты

ГТС – гипертензионно-гидроцефальный синдром

ГФКГ – глиофибрилярный кислый протеин

ГПТ – гаптоглобин

ГЭБ – гематозэнцефалический синдром

ДНК-дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛФ – лактоферрин

НИИДИ – научно-исследовательский институт детских инфекций

НСБ – нейроспецифический белок

Об.белок – общий белок

ОГМ – отек головного мозга

ОРВИ – острая респираторная инфекция

ПМ – пневмококковый менингит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СВМ – серозный вирусный менингит

СМ – серозный менингит

СРБ – С-реактивный белок

ТРФ – трансферрин

ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение

ФМБА – федеральное медико-биологическое агентство

ФНО – фактор некроза опухоли

ФН – фибриноген

ФР – ферретин

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ЭКГ – электрокардиограмма

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей: автореф. дис.... докт. биол. наук / Л.А. Алексеева. – СПб, 2003 – С.42.
2. Алексеева Л.А. Диагностическое значение белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей с нейроинфекционными заболеваниями / Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В.// Журнал инфектологии. –2010. – Т. 2. –№ 2. – С. 28-34.
3. Ахметсафин А.Н. Исторический очерк изучения ликвора / Arthur Akhmetsafin // 2002Copyright
4. Балинова А.А. Клинико - патогенетическая характеристика иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис....канд.мед.наук / А.А. Балинова. – СПб, 2013- С. 24.
5. Бондаренко, А.Л. Прогностическое значение иммунорегуляторных TH1b TH2-цитокинов при клещевом энцефалите / А.Л. Бондаренко, Е.Л Контякова, Е.Г Тихомолова, И.В Зыкова // Инфекционные болезни. – 2011. —Т. 9. № 1. — С. 28-32.
6. Герпетический энцефалит с отсутствием очаговых изменений в мозге при нейровизуализационных методах исследования / Е.П. Деконенко, Ю.П. Рудометов, М.В. Соколова и соавт. // Неврологический журнал. – 2012. – №4. – С.28-30.
7. Горелик Е. Ю. Новые аспекты диагностики и лечения герпетического энцефалита у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик, М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова // Детские инфекции. – 2003. – №3. – С.30-35.
8. Данилов Д.Е. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах/ Д.Е. Данилов, И.А. Карпов, Л.П. Титов // Белорус. мед. журн. – № 5. – 2003. – С.61–65.
9. Диагностическое и прогностическое значение определения десквамированных эндотелиальных клеток в цереброспинальной жидкости больных бактериальными

менингитами / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, М.В. Клур и др. // Инфекционные болезни. 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 36-41.

10. Дифференциальная диагностика бактериальных гнойных менингитов у детей / Т.Е. Макарова, В.П. Молочный, Н.Ф. Головкова и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – №18. – С.65-70.

11. Ершова И.Б. Клинико-патогенетические особенности и лечение менингитов у детей первого года жизни / И.Б. Ершова, Н.П. Скородумова – 2004 <http://medolina.ru>

12. Ешмолов С.Н. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в Ярославской области / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Детские инфекции. – Москва, – 2012. –Т.11. – №1. – С.17-20.

13. Железникова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций / Г.Ф. Железникова // Нейроиммунология. – 2008. – Т.6. – № 3-4. – С. 4-1.

14. Иванов В.В., Шишилов М.В. Участие интерлейкина-8 в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций/ В.В. Иванов, М. В. Шишилов:[Электронный документ] // Росмедпортал.ком. Эпидемиология гигиена и санитария. – 2011. – Т.

2. (http://rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1348:-8-&catid=25:the-project). Проверено 16.01.2014.

15. Ильина А.Е. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень/ А.Е.Ильина, М.Л.Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов// Журнал Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3 – С. 62-71.

16. Кадагидзе З.Г. Цитокины / Практическая онкология – 2003. – Т. 4. – №3– С.134.

17. Карасев В.В. Клинико-патогенетическое значение белково- пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитов у детей: автореф. дис.... докт. биол. наук / В.В.Карасев. – СПб, 2002 – С.42.

18. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб:ООО «Издательство Фолиант», 2008 – С. 552.

19. Кимирилова О.Г. Диагностическое и прогностическое значение железосодержащих белков острой фазы при вирусных менингитах у детей / О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7.– № 1. – С. 84-87.
20. К вопросу о диагностике серозно-вирусного менингита энтеровирусной этиологии у детей / Т.Е. Макарова, Г.В. Савосина, С.В. Константинов и др.// Дальневосточный Журнал Инфекционной патологии. – 2008 . – №12. – С.27-29.
21. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей / Т. В. Комарова, Е. С. Гасилина, И. Г. Ямщикова и др. // Сборник тезисов V Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (журнал «Практическая медицина». – №6 (30). – Казань. – 2008. – С. 59.
22. Колмакова Т.С. Свободно–радикальное повреждение мозга крыс и нарушение связывания [3H] норадреналина и [3H] серотонина, вызванные введением ликвора больных психозом и рассеянным склерозом / Т.С. Колмакова // Нейрохимия. – 2005. –Т.22. – № 1. – С. 50–56.
23. Конеев К.И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: автореф. дис. ... канд.мед.наук/ К.И. Конеев. – СПб, 2004 – С. 24.
24. Комарова Т. В. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии у детей: клинические особенности, дезинтоксикационная функция ликвора / Т. В. Комарова, Е. С. Гасилина, Е. А. Познякова // Журнал «Практическая медицина», тема номера «Педиатрия». – Казань. – 2009. – №7 (39). – С. 121-124.
25. Комарова Т.В. Этиология, клинико-патогенетические особенности и дезинтоксикационная функция ликвора при энтеровирусных менингитах у детей/Комарова Т.В.// Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 3-4. – С. 145-148.

26. Коржевский Д.Э. Сосудистые сплетение головного мозга и структурная организация глб5-15/ Д.Э. Коржевский//Региональное кровообращение и микроциркуляция – 2003. – № 1(5) – С.5-14.
27. Кривенцов М.А. Регуляторная функция спинномозговой жидкости (иммунологический аспект) / М.А. Кривенцов, В.В. Ткач (мл) // Таврический медико–биологический вестник. – 2006. – Т. 9. – № 3. – С. 179–185.
28. Кубышкин А.В. Ликворотерапия – новое в лечении нервно–психических заболеваний / А.В. Кубышкин, В.В. Ткач (мл), Д.Б. Жирко // Таврический медико – биологический вестник – 2003. –Т.6, № 2. – С. 239–244.С. 14–15.
29. Кудин А. П. Бактериальные менингиты у детей: учеб. пособие / А. П. Кудин, А. А. Астапов, Г. В. Барановская // Минск: АСАР, 2009. – С. 53.
30. Куприна Н.П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитах энтеровирусной этиологии / Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П. // Детские инфекции. – 2002. – № 1. –С. 59-61.
31. Лечебная эффективность церебролизина при бактериальных гнойных менингитах у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.А. Росин , М.В. Иванова, А.А. и соавт. // Журнал «Трудный пациент». – 2008. – №9. – С.33-34.
32. Ликвор как гуморальная среда организма Монография/ В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач (мл.) и др. Симферополь, ИТ «АРИАЛ», 2010. – С.192 .
33. Лобзин Ю.В. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция / Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Карев В.Е. // Инфекционные болезни. 2010.– Т. 8.– №4.– С. 5-9.
34. Мазанкова Л.Н. Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии/ Л.Н. Мазанкова, Наср Мохсен Абдульхамид, Г.В. Крючкова, Г.Д. Гусева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 100-105.
35. Макаров А. Ю. Клиническая неврология. Избранное. — СПб.: СпбИУВЭК, 2006. – 248 с.

36. Макаров А.Ю. Достижения и проблемы современной клинической ликворологии / А.Ю. Макаров // Неврологический журнал – 2009. – №2. – С. 4–10.
37. Макарова Т.Е. Показатели реоэнцефалограммы у детей, больных бактериальными гнойными менингитами / Т.Е. Макарова, Ю.Н. Надежкин, Н.В. Солоденко // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. – №16 – 2010. – С.95-101.
38. Макарова Т. Е. Значение балльной оценки клинических синдромов при бактериальных гнойных менингитах у детей / Т. Е. Макарова, В. П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – Т. 2. – Ст.14. – С.51-56.
39. Молочный В. П. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов в крови и цереброспинальной жидкости детей, больных гнойными и серозными менингитами / В. П. Молочный, О. Н. Солодовникова // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С.16-19.
40. Молочный В.П. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами / В.П. Молочный, Г.Г. Обухова, Е.С. Новик // Детские инфекции. – 2007. – N 2. – С.10-12.
41. Молочный В.П. Диагностическое и прогностическое значение определения лактата в крови и церебро-спинальной жидкости у детей, больных бактериальными гнойными менингитами / В.П. Молочный, Т. Е. Макарова, И.Е. Митяева //Детские инфекции. – 2007 . – 6. – №2. – С.10-12.
42. 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, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – т. № 2. – Ст.13. – С.48-51.
43. Назарочкина О.В. Клинико-диагностическое значение некоторых железосодержащих белков острой фазы и интерлейкина-10 при вирусных менингитах у детей автореф. дисс. канд.мед.наук Волгоград. – 2006. – С. 23.

44. Нартов П.В Цитокиновый профиль у больных острыми менингитами бактериальной и вирусной этиологии/ П.В. Нартов // Международный медицинский журнал – 2011. – №1, – С.103-105.
45. Наср Мохсен Абдульхамид Клинико-иммунологические особенности и интерферонотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей. автореф. дисс... кан. мед.наук, Москва. – 2010. – С.-23.
46. Одинак М. М., Вознюк, И. А. Повреждение и защита гематоэнцефалического барьера при ишемии / под ред. Н.Н. Петрищева // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция – СПб., 2003. – С. 146-171.
47. Панкратов В.Г. О содержании половых гормонов в спинномозговой жидкости больных сифилисом / В.Г. Панкратов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №1. – С. 46-47.
48. Пахалкова Е.В. Цитокины и белки острой фазы как прогностические критерии течения менингитов и менингоэнцефалитов / Е.В. Пахалкова // Материалы VI Российского съезда врачей инфекционистов. СПб. – 2003. – С.293-294.
49. Покровский, В.М., Коротько, Г.Ф. Физиология человека: руководство для врачей/ по ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько // ОАО «Издательство Медицина», 2003. – С.656.
50. Продукция и эффекты действия интерлейкина-1 при серозных и гнойных менингитах у детей / Н.М. Ботерашвили и др. // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2. – № 3. – С. 321-328.
51. Протасеня И. И. Асептические менингиты энтеровирусной этиологии у детей / И. И. Протасеня, В. П. Молочный, С. В. Константинов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – Ст.4. – С.26-30.
52. Протасеня И.И. Иммуновоспалительные изменения в ликворе детей, больных энтеровирусным менингитом / И.И. Протасеня, В.П. Молочный, Е.С. Новик, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №3 – С.32-35.

53. Ратникова Л.И. Продукция провоспалительных цитокинов при вирусных инфекциях/ Л.И. Ратникова, И.Л. Миронов, Л.В. Тер-Багдасарян //Тезисы конференций Челябинск. –2008. – №6. –С. 57.
54. Росин Ю.А. Влияние внутричерепной гипертензии на мозговой кровоток у детей с серозным менингитом / Ю.А. Росин // Журнал инфектологии. –2010. –Т. 2. – № 2. – С. 25-27.
55. Свистов Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и методы её оценки методом транскраниальной доплерографии / Д.В. Свистов, В.Б. Семенютин // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2003 – №4. – С.20-27.
56. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в новгородской области /Бичурина М.А., Пьяных В.А., Новикова Н.А. и др // Инфекция и иммунитет. — 2012. – Т. 2. – № 4. — С.747-752.
57. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе/ С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. –2008. –№ 8. –С.5-8.
58. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни 4-ое издание: учебное пособие / Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А // ОАО издательство ,2010. – С.552.
59. Скрипченко Е.В. Структура неврологических осложнений при ветряной оспе у детей в современных условиях / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В. Иванова // Журнал инфектологии. Приложение Т.3. – №3. – 2011. – С.92.
60. Скрипченко Н.В. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, В.В. Карасев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. –№ 5. – С. 31-34.
61. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания нервной системы у детей : проблемы, поиски, решения / Скрипченко Н.В. // Нейроиммунология. -2004.- Т. 11.- № 1.- С. 12.
62. Скрипченко Н.В. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, - М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. –С.424.

63. Скрипченко Н.В. Практическое значение исследования ликвора при инфекционных заболеваниях нервной системы/ Н.В.Скрипченко // Материалы научно-практической конференции «Старые» и «Новые» инфекции у детей в современных условиях.–2011. –С.270-280.
64. Скрипченко Н.В. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, И.А. Иващенко, Е.М. Кривошеев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. –№ 6. –С.88-97.
65. Сорокина М.Н., Иванова, В.В., Скрипченко, Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей.- М.: Медицина, 2003. – С.376.
66. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004. – С.416.
67. Старченко А.А. Иммунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии / А.А. Старченко, В.А. Хилько, С.А. Комарец // Иммунология. – 2002. –№ 4.–С. 250–254.
68. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей: учебник / под. ред. В. Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб. : Спец. лит., 2006. - 576 с.
69. Характеристика сосудистых нарушений при нейроинфекциях у детей / Егорова Е.С., Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н. и соав. // Материалы XVII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» и научно-практической конференции неврологов. – СПб., 2009. – С.33-34.
70. Харченко Е.П. Иммунная уязвимость мозга / Е.П. Харченко, М.Н Клименко // Журнал Неврология и психиатрия . – 2007. – №1. – С. 68-77.
71. Хохлова З.А.. Способ дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов. З.А. Хохлова, О.Ф. Лыкова, Е.В. Захарова, Т.В. Коньшева // Патент на изобретение RUS 2323444 22.05.2006
72. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / Е.Б Жибурт, Н.Б. Серебряная, И.В Катковаи др. // Терра Медика Нова. – 1996. – № 3. –С.7-8.

73. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // Внутренняя медицина – 2007. – №3. – С.12-23.
74. Цитокиноterapia бактериальных гнойных менингитов у детей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова и др.// Журнал Неврология и нейрохирургия детского возраста. – 2011. – №4. – С. 39-48.
75. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином- 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 3. –С.15.
76. Фридман А.П. Основы ликворологии. (Учение о жидкости мозга) / А. П. Фридман. – Л.: Медицина, 1971. – 648 с.
77. Эмануэль В. Л. Информативность биохимических тестов у больных с недостаточностью мозгового кровообращения / В.Л. Эмануэль, Ю.В. Эмануэль, И.Ю. Карягина // Мед. панорама. - 2002. - №: 5. - С. 55
78. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроинфекциями:/ В.А. Исаков, А.Л. Коваленко, О.В. Мартынова, В.В. Туркин и др.// Антибиотики и химиотерапия. – 2010. –№ 1-2. – С.36-41.
79. Boehm T. MHC peptides and the sensory evaluation of genotype/ T. Boehm F. Zufall// Trends in Neurosciences. – 2006. – 29: 2. – P. 100-107.
80. Bossy-Wetzel E. Molecular pathways to neurodegeneration/ E. Bossy-Wetzel, R. Schwarzenbacher, S. Lipton // Nature Medicine. – 2004. – 10. – P.2-9.
81. Brouwer C. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial meningitis/ C. Brouwer, Allan R. Tunkel and Diederik van de Beek// All Rights Reserved.– 2010. – Vol. 2. – No. 3. – P. 467–492.
82. Bociaga-Jasik M . Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis / M. Bociaga-Jasik, A. Garliki, A. Kalinowska- Nowak, T. Mach// Przegl Lek. – 2004. – 61(2). – P.78-85.
83. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis / Hsien CC et all. // Childs Nerv Syst. 2009.–25(4). –P.461-5.

84. Cerebrospinal Fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in Children With Bacterial Meningitis /Rajniti Prasad MD et all. // Pediatric Neurology. –2014. –50. – P.60-65.
85. Czura C.J. Autonomic regulation of immunity/ C.J., Czura, K.J. Tracey //J Int Med 2005. –257: 2. –P. 156-166.
86. Clinical relevance of haptoglobin / IgG index and Boyer's score to the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis / Lu JH et all. //Rev Neurol. – 2008. –16-31. –47(8). – P. 394-8.
87. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis / S.J. Dulkerian, L. Kilpatrick, A.T. Costarino et al. // J. Pediatr. – 1995. - Vol. 126. – P. 872-876.
88. David A The Necessity of Lumbar Puncture in Patients with Suspected Viral Meningitis / A David // March Annals of Emergency Medicine. – 2012. –V.59. –№3 P.227-228.
89. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived antigens / Karman J., Ling C. , Sandor M. et all // Immunology Letters 2004. – 92: 1-2. –P. 107-115.
90. Descriptive analysis of viral meningitis in a general hospitals in the between children and adults / Jimenez Caballeroa P.E. et all. // Neurologia. 2011. –26. –P.468-73.
91. Differential diagnosis by laboratory medicine / Marks V. Et al. // S pringer Verlag. – 2002. – P. 234-240.
92. Dimitris A. Papanicolaou The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13 March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD). Ann Intern Med 1998. – 128. – P.127—37.
93. Does the assay of acute phase protein concentrations in cerebrospinal fluid and/or in serum in patient with viral meningitis have a diagnostic value? Part II. Lymphocytic meningitis caused by echo 30 virus / B. Mamelka et all. // Przegl Epidemiol. – 2004. – Vol. 58. – № 2. – P. 351–359.

94. Effect of Antibiotic Pretreatment on Cerebrospinal Fluid Profiles of Children With Bacterial Meningitis / Nigrovic L et all // *Pediatrics*. – 2008. –122. –P.726-730.
95. Expression of inflammatory mediators in meningitis / Farah R et all. // *Harefuah*. – 2007. –146(6). – P.410-3, 504.
96. Evaluation of soluble platelet cell adhesion molecule sPECAM-1 and chemokine MCP-1(CCL 2) concentration in CSF of patients with tick-borne encephalitis / G. Michalowska-Wender, J. Losy, M. Kondrusik et all. // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2006. – Vol. 20(115). – P. 46-48.
97. Fida N.M. Serum concentrations of interleukin-1 alpha, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in neonatal sepsis and meningitis / NM Fida_, JA AL-Mughales, MFFadelallah// *Saudi Med J*. –2006. –27 (10). –P.1508-14.
98. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer, A. Bartos, R. Egg et al. // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 913-922.
99. Glimaker M. Interferon- γ in cerebrospinal fluid from patients with viral and bacterial meningitis / M. Glimaker,P. Olcen, B. Andersson // *Scand.J.Infect. Dis*. – 1994. - Vol. 26. – P. 141-147.
100. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis / K.Edmond, A. Clark, V.S Korczakye et all. // *Lancet Infect Dis*. – 2010;10(5). –P.317-328.
101. Hamed A. Evaluation of IL-6 and High Sensitive C Reactive Protein Value in CSF and Serum Children Suspected Meningitis Referred to Pediatric Emergency Room. / A . Hamed, H. Ayatollahi, A .Ataee Nakhaee // *Iran Red Crescent Med J*. – 2012. –14 (12). –P.822-5.
102. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis / Pinto Junior VL et all. // *Braz J Infect Dis*. – 2011. –15(2). –P.156-8.
103. Ibrahim K. A. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein / K.A.

- Ibrahim , A.A. Abdel- Wahab, A.S. Ibrahim // Pak Med Assoc. –2011 . –61(4). –P.346-51.
104. Ishiguro A. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children / A. Ishiguro, Y.Suzuki, Y. Inaba et al.// Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 109. – P. 426-430.
105. Ishiguro A. Production of interleukin-10 in the cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children / A. Ishiguro, Y.Suzuki // Pediatr. Res. – 1996. – Vol. 40. – №4. – P.610-614.
106. Janeway C.A. A trip through mylife with an immunological theme / Janeway C.A. // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – 1. – P - 28.
107. Levels of transforming growth factor beta 1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid: Association with clinical outcome for children with bacterial meningitis / T. Ichiyama, T. Hayashi, M. Nishikawa et all. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol.25. – P. 328 - 329.
108. Lopez-Cortez L. F. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor / L. F. Lopez-Cortez, M. Cruz-Ruiz, J. Gomez-Mateos // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 172. – P. 581–584.
109. Mook- Kanamori B. B. Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis / B. B. Mook- Kanamori, M. Geldhoff, van der Poll T., van der Beek D. // Clin Microbiol Rew . – 2011. – 24. – P.557-91.
110. Mukai A.O. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children./ A.O. Mukai, V.L. Krebs, C.J. Bertoli, T.S.Okay // Pediatr Neurol. – 2006 . –34(1). – P.25-9.
111. Meningothelial cells participate in immunological processes in the cerebrospinal fluid/ Fan B et all. // J Neuroimmunol. – 2012 . –244(1-2). –P.45-50.
112. Mary R. Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin / R Mary, V Feinberg, R Couderc // Ann Biol Clin(Paris). –2003. –61(2). –P.127-37.

113. Mustafa Hatipoglu Cerebrospinal fluid/blood glucose should be used as a good diagnostic tool and mortality indicator in bacterial meningitis / Mustafa Hatipoglu, Asim Ulcay, Deniz Eray Gokce, Vedat Turhan // *American Journal of Emergency Medicine* doi:10.1016/j.ajem.2014.01.014
114. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). / Kleinschmidt T. O. et al // *Brain Research Bulletin*. – 2003(5). – V. 61. – P. 289-297.
115. Prognostic Factors Related to Sequelae in Childhood Bacterial Meningitis/ Vasiliki A Vasilopoulou et al. // Data from a Greek Meningitis Registry *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:214 doi:10.1186/1471-2334-11-214.
116. Saxena V. An insufficient anti-inflammatory cytokine response in mouse brain is associated with increased tissue pathology and viral load during Japanese encephalitis virus infection / V. Saxena, A. Mathur, N. Krishnani // *Arch. Virol.* – 2008. – Vol. – 153. – № 2. – P. 283-292.
117. Sprengler H. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis / H. Sprengler, A. Rosle H. J. Braun // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1996. – Aug. – Vol. 80. – P. 155 – 161.
118. Strle K. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J. H. Zhou, W. H. Shen, // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 21. – № 5. – P. 427-449.
119. Swarup V. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL -10 production: correlation with microglial activation and neuronal death / V. Swarup, J. Ghosh, R. Duseja et al. // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 420. – № 2. – P. 144-149.
120. Sirijaichingkul S. C reactive protein for differentiating bacterial from aseptic meningitis in Thai patients / S. Sirijaichingkul, S. Tiamako, K. Sawanyawisuth, V. Chotmongkol // *J Med Assoc Thai*. 2005 Sep; 88(9). – P. 1251-6.
121. Spontaneous central melatonin secretion and resorption kinetics of exogenous melatonin: a ventricular CSF study / O. M. Debus, A. Lerchl, H. W. Bothe et al. // *Journal of Pineal Research*. – 2002. – Vol. 33. – № 4. – P. 213–217.

122. Type I interferon response in the central nervous system / S. Paul, C. Ricour, C. Sommereyns et al. // *Biochimie*. – 2007. – Vol. 89. – № 6-7. – P. 770-778.
123. The diagnostic value of cytokine and nitric oxide concentrations in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of meningitis / Bociaga-Jasik M. et al // *Adv Med Sci*. – 2012. – 57(1). – P.142-7.
124. Tumor necrosis factor- α -induced mononuclear cell death may contribute to polymorphonuclear cell predominance in the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis / Kawakami Y. et al. // *J Nippon Med Sch*. – 2011. – 78(6). – P.360-6.
125. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels in the brain and cerebrospinal fluid after meningitis induced by *Streptococcus pneumonia* / Baricello T et al. // *Neurosci Lett*. – 2009. – 467(3). – P.217-9.
126. TNF- α , IL-1 β , IL-6, and cINC-1 levels in rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumonia* / Baricello T. et al // *J Neuroimmunol*. – 2010. – 221(1-2). – P.42-5.
127. Takeshi Asano Enhanced expression of cytokines/chemokines in cerebrospinal fluids in mumps meningitis in children / Asano Takeshi, Kunihiko Ichiki // *Japan Pediatric Society, Pediatrics International*. – 2011. – Vol.53. – № 2. – P. 143–146.
128. Quirk S.M., Porter D.A., Huber S.C.. Potentiation of Fas-mediated apoptosis of murine granulosa cells by interferon- γ , tumor necrosis factor- α and cycloheximide/ S.M. Quirk, D.A. Porter, S.C. Huber // *Endocrinology*. – 1998. – Vol.139. – №12. – P.4860-4869.
129. Wright BL Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review / BL Wright, JT Lai, AJ Sinclair// *J Neurol*. 2012. – 259(8). —P. 1530-45.
130. White K The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis / K White, K Ostrowski, S Maloney, R Norton // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 . —73(1). —P.27-30.