

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.831.9-002-022.6-053.2

КАМАЛОВА ФЕРУЗА ЗАЙНИТДИНОВНА

**Клинико-нейроиммунологические особенности раннего
восстановительного периода вторичных менингоэнцефалитов у детей
(постгриппозный и поствакцинальный)**

5А 510205 – «Детская неврология»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
д.м.н., проф. Маджидова Ё.Н.

Ташкент – 2015г

АННОТАЦИЯ

Менингоэнцефалит – тяжелое заболевание головного мозга и оболочек мозга. Может быть осложнением энцефалита и менингита. В любом случае такое осложнение является серьезной патологией, усугубляет течение заболевания, имеет неблагоприятный прогноз с возможным летальным исходом, остаточным неврологическим дефицитом. Одним из важнейших патогенетических механизмов вторичных менингоэнцефалитов считается повреждение ткани мозга, где важнейшую роль играют иммунопатологические механизмы. В патогенезе вторичных менингоэнцефалитов выявлено участие иммунных механизмов (аутоиммунная агрессия, апоптоз, локальная воспалительная реакция с участием цитокинов).

В связи с этим целью работы явилась изучение особенности клинико-неврологических проявлений и механизмы иммунологических (клеточно-гуморальных и иммуноцитоклиновых) нарушений у детей вторичными менингоэнцефалитами.

Объектом исследования служили 60 больных детей менингоэнцефалитами постгриппозной и поствакцинальной этиологией и 15 практически здоровых детей, сопоставимого возраста. Предметом исследования - периферическая кровь и сыворотка обследованных больных. Всем больным детям проводилось комплексное клинико-неврологическое и иммунологическое исследование.

Использование современных клинико-неврологических, а также иммунологических методов исследования позволяет осуществить своевременную диагностику вторичных менингоэнцефалитов у детей и создают условия для прогноза осложнений и исходов. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности отделения неврологии клиники ТашПМИ.

Магистерская диссертация изложена на 93 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 133 источников, в том числе 114 русскоязычных и 19 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 7 рисунками. По полученным результатам диссертационного исследования опубликованы 5 печатных работ, в том числе 2 статьи и 3 тезиса.

ABSTRACT

Meningoencephalitis - a serious disease of the brain and meninges. It may be a complication of encephalitis and meningitis. In any case, such a complication is a serious pathology, exacerbates the disease has a poor prognosis with possible fatal residual neurological deficits. One of the major pathogenetic mechanisms of the secondary meningoencephalitis considered damaged brain tissue, where the important role played by immunopathological mechanisms. In the pathogenesis of secondary meningoencephalitis revealed participation of immune mechanisms (autoimmune aggression, apoptosis, local inflammatory response involving cytokine).

To study clinical features of neurological manifestations and immunological mechanisms (humoral and immun-cytokine cells) disorders in children with the secondary meningoencephalitis.

The object of the study were 60 sick children and meningoencephalitis metagrippal postvaccinal etiology and 15 healthy children of comparable age. The subject of the study - peripheral blood and serum of patients surveyed. All patients underwent a comprehensive clinical neurological and immunological research.

The use of modern clinical and neurological and immunological methods of research allows the timely diagnosis of the secondary meningoencephalitis in children and create conditions for the prediction of complications and outcomes. The results are introduced and used in the practice of the Department of Neurology in the TashPMI clinic.

Master's thesis is presented on 93 pages of computer typesetting. It consists of an introduction, literature review, and the following sections "Materials and Methods", the results of own research, findings, conclusions and practical recommendations. Bibliographic index includes 133 sources, including 114 Russian and 19 foreign authors. The work is illustrated with 18 tables and 7 figures.

According to the results of the research 5 publications are published, including articles 2 and 3 thesis.

АННОТАЦИЯ

Менингоэнцефалит - бош мия ва мия пардаларининг оғир касаллигидир. Бу энцефалит ва менингит асорати бўлиши ҳам мумкин. Нима бўлганда ҳам бундай асорат жуда сезиларли патологик ҳолат бўлиб, касаллик кечишини чуқурлаштиради, қолдиқ неврологик етишмовчиликлар келтириб чиқаради ва охир оқибатда ўлимга ҳам олиб келиши мумкин. Иккиламчи менингоэнцефалитларнинг патологик механизмида мия тўқимасининг зарарланиши ётиб, бу жараёнда иммунопатологик механизмлар асосида юзага келиши муҳимдир. Иккиламчи менингоэнцефалитлар патогенезида (аутоиммун агрессия, апоптоз, цитокинлар иштирокидаги локал яллиғланиш реакцияси) иммун механизмлар ётиши аниқланган.

Шулардан келиб чиқиб тадқиқотнинг мақсади болалар иккиламчи менингоэнцефалитининг клиник-неврологик кўринишлари ва иммунологик (хужайравий-гуморал ва иммуноцитокинлар) бузилишлар механизмини ўрганиш.

Тадқиқот объектини гриппдан ва вакцинациядан кейин менингоэнцефалит билан оғриган 60 нафар бемор ва шу ёшдаги 15 та амалий соғлом болалар ташкил этди. Тадқиқот предмети – текширилаётган касаллар периферик қони ва қон зардоби. Ҳамма касал болалар комплекс клиник-неврологик ва иммунологик текширувлардан ўтказилди.

Замонавий клинко-неврологик, ҳамда иммунологик текширув услублари асосида болаларда иккиламчи менингоэнцефалитларни эрта ташхислаш ҳамда асоратлари ва оқибатларини ўз вақтида аниқлаш учун шароит яратилади. Тадқиқот натижалари ТошПТИ клиникаси неврология бўлими амалий фаолиятига киритилди ва қўлланилмоқда.

Магистрлик диссертация компьютерда терилган 93 вароқдан иборатдир. Диссертация ўз ичига кириш, адабиётлар тахлили, тадқиқот материаллари ва услулари, шахсий тадқиқот натижалари, яқун, хулосалар ва амалий таклифларни олади. Адабиётлар кўрсаткичи 133 та манбаадан иборат бўлиб, улардан 114 таси русий забон ва 19 таси чет эл авторларникидир. Ишда 18 жадвал ва 7 расмлар бор. Олинган натижалар асосида 5 та илмий асар, улардан 2 таси илмий мақола ва 3 тезис чоп қилинган.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
Введение.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1.Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова	7
1.2.Современные представления о менингитах и менингоэнцефалитах	9
1.3.Иммунная система при заболеваниях ЦНС	22
Выводы к главе I	31
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ	32
2.1.Характеристика обследованного контингента	32
2.2. Клинико-лабораторные методы исследований	33
2.3. Статистический анализ полученных результатов	42
Выводы к главе II	43
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЙ И ИХ	44
ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1.Анализ факторов риска развития вторичных менингоэнцефалитов у детей	44
3.2.Клинико-неврологическая, лабораторная и инструментальная характеристика вторичных менингоэнцефалитов у детей	49
3.3.Иммунологические особенности раннего восстановительного периода вторичных менингоэнцефалитов у детей	57
Выводы к главе III	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	79
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	-Всемирная Организация Здравоохранения
ЦНС	-центральная нервная система
ЭЭГ	-электроэнцефалография
ПВМ	-поствакцинальный менингоэнцефалит
ПГМ	-постгриппозный менингоэнцефалит
АКДС	-адсобированный коклюшно-дифтерийно-столбнячный
ЛГД	-лимфатико-гипопластический диатез
ЭКД	-экссудативно-катаральный диатез
ВУГП	-внутриутробная гипоксия плода
CD3	- Т-лимфоциты
CD4	- Т-хелперы
CD8	- Т-супрессоры
CD16	- естественные киллеры
CD19	- В-лимфоциты
IgA	- иммуноглобулин А
IgM	- иммуноглобулин М
IgG	- иммуноглобулин G
ЕК	-естественные киллеры
ИКК	-иммунокомпетентные клетки
Лей	-лейкоциты
Лимф	-лимфоциты
ИРИ	-иммунорегуляторный индекс
ИЛ	-интерлейкины
ИЛ-1	-интерлейкин-1
ИЛ-4	-интерлейкин-4

ИНФ-γ -интерферон-γ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Менингоэнцефалит – тяжелое заболевание головного мозга и оболочек мозга. Может быть осложнением энцефалита и менингита. В любом случае такое осложнение является серьезной патологией, усугубляет течение заболевания, имеет неблагоприятный прогноз с возможным летальным исходом, остаточным неврологическим дефицитом. Выраженность остаточных явлений зависит от степени поражения центральной нервной системы. Обычно различают первичную и вторичную.

Одним из важнейших патогенетических механизмов вторичных менингоэнцефалитов считается повреждение ткани мозга, где важнейшую роль играют иммунопатологические механизмы (Петров Р.В., 1996; Хаитов Р.М. и соавторы, 2000; Арипова Т.У. и соавторы, 2001). В патогенезе вторичных менингоэнцефалитов выявлено участие иммунных механизмов (аутоиммунная агрессия, апоптоз, локальная воспалительная реакция с участием цитокинов). Однако имеющиеся в литературе данные по изучению иммунного статуса при вторичных менингоэнцефалитах фрагментарны и противоречивы. Частота поражений нервной системы у детей после вирусных инфекций составляет до 20%, а после вакцинации - 0,4-0,6% (Учайкин В.Ф., 2001)

В сложном каскаде клеточного иммунного взаимодействия в настоящее время особое место отводят цитокинам (Серов В.В., Апросина З.Г., 2004). Они играют ключевую роль во взаимодействии между нервной и иммунной системами.

Однако, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о месте цитокинов в патогенезе вторичных менингоэнцефалитов у детей. Несмотря на определенные успехи в области клинической иммунологии, ряд аспектов нарушения иммунорегуляторных механизмов при менингоэнцефалитах

остаются мало изученными.

Цель исследования: изучить особенности клинико-неврологических проявлений и механизмы иммунологических (клеточно-гуморальных и иммуноцитоклиновых) нарушений у детей вторичными менингоэнцефалитами.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-неврологические особенности течения вторичных менингоэнцефалитов у детей в зависимости от их патогенеза.

2. Оценить состояние клеточно-гуморальных маркеров у детей с вторичными менингоэнцефалитами в раннем восстановительном периоде

3. Оценить состояние цитокинового статуса (ИЛ-1 и ИЛ-4) у детей с вторичными менингоэнцефалитами в раннем восстановительном периоде

Объект исследования. Объектом исследования служили 60 больных детей менингоэнцефалитами постгриппозной и поствакцинальной этиологией и 15 практически здоровых детей, сопоставимого возраста.

Методы исследования: всем больным детям проводилось комплексное клинико-неврологическое и иммунологическое исследование.

Научная новизна: При выполнении научной работы получены новые знания об иммунологических особенностях вторичных менингоэнцефалитов у детей. Установлено, что в раннем восстановительном периоде выявлено достоверное повышение общего количества CD3, CD4, CD8 и CD16 лимфоцитов и снижение числа CD19, CD25 и CD95 клеток; уровни IgA и IgG снижаются. В цитокиновом статусе у детей с вторичным менингоэнцефалитом в раннем восстановительном периоде наблюдается снижение концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в 3-3,7 раза и 2,2-3,5 раза соответственно по отношению показателей больных в остром периоде.

Практическая значимость: Использование современных клинико-неврологических, а также иммунологических методов исследования позволяет осуществить своевременную диагностику вторичных

менингоэнцефалитов у детей и создают условия для прогноза осложнений и исходов.

Структура и объем диссертации. Магистерская диссертация изложена на 93 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 133 источников, в том числе 114 русскоязычных и 19 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 7 рисунками.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан

И.А.Каримова

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической продукции. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения. Указ главы государства «О государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 10 ноября 1998 года ознаменовал начало важного этапа в коренном реформировании отрасли [1].

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Одним из первых международных документов, к которым присоединился Узбекистан, была Конвенция ООН о правах ребенка, ратифицированная парламентом страны 9 сентября 1992 года. 8 января 2008 года был принят Закон Республики Узбекистан «О гарантиях прав ребенка».

Первый орден страны «Соғлом авлод учун» («За здоровое поколение»), учрежденный 4 марта 1993 года, является своеобразным символом воплощения мечты о здоровом поколении, а также масштабной работы по формированию физически и духовно развитого молодого

поколения [2].

В Узбекистане создана национальная модель оказания медицинских услуг на уровне мировых стандартов. Создана сеть качественно новых, отвечающих самым высоким требованиям современных медицинских учреждений, в том числе республиканские центр экстренной медицинской помощи и специализированные научно-практические центры по различным направлениям медицины. В регионах функционируют многопрофильные больницы для детей и взрослых, построены новые родильные комплексы, укреплена база первичного звена здравоохранения, в частности, сельских врачебных пунктов [1].

Создана единая система оказания специализированной помощи детям, в структуру которой входят Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и 13 региональных детских многопрофильных медицинских центров. Квалифицированную помощь матерям и новорожденным с применением новейших высоких технологий оказывают Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, его региональные филиалы, перинатальные центры.

На основе принятой по инициативе главы государства Государственной программы «Скрининг матери и ребенка» во всех регионах страны образованы современные скрининговые центры [2].

Приняты законы «О государственном санитарном надзоре», «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения», «О сертификации продукции и услуг», «О профилактике йододефицитных заболеваний» [2].

Президентом страны приняты постановления «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формированию здорового поколения» от 13 апреля 2009 года, «О Программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению

репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 годы» от 1 июля 2009 года [3].

1.2. Современные представления о менингитах и менингоэнцефалитах

Инфекционные заболевания нервной системы встречаются довольно часто. Они вызываются бактериями, вирусами, грибками, простейшими. Неврологические нарушения могут развиваться в результате непосредственного проникновения возбудителя в нервную систему (нейроинфекции). Иногда они развиваются на фоне других заболеваний [45,46,64,80,81,89,97].

В развитии инфекционных болезней нервной системы имеет место тропизм вируса, т.е. сходство инфекционного возбудителя с нервной клеткой, кроме этого важную роль играют изменения проницаемости стенки сосудов, состояние оболочек головного и спинного мозга, особенности иммуно - биологических защитных свойств организма. Благодаря защитным мерам организма поражения нейронов часто оказываются обратимыми. Нередко человек оказывается незащищенным под воздействием возбудителя нейроинфекции, т.к. длительное пребывание вируса в крови увеличивает проницаемость сосудисто - мозгового барьера. В результате нарушается циркуляция крови и спинномозговой жидкости, происходят изменения обмена веществ в мозговой ткани и развивается отек мозга [11, 45, 46, 55, 63, 64, 80, 81, 89].

С развитием отека мозга связано появление общемозговых симптомов, которые преобладают в начале развития заболевания и нередко опережают возникновение очаговых симптомов нарушения мозга. К общемозговым симптомам относятся головная боль, головокружение, рвота, судорожные припадки, потеря сознания. При поражении того или иного

отдела нервной системы возникают очаговые симптомы.

Течение инфекционных заболеваний нервной системы различно. Иногда оно бывает молниеносным и приводит к смертельному исходу в первые часы или сутки болезни. В большинстве случаев в течении инфекционных заболеваний нервной системы выделяют острый период, период восстановления нарушенных функций и резидуальный период болезни, т.е. период последствий. Иногда заболевание может приобрести затяжное, хроническое течение даже спустя значительный срок после действия возбудителя.

Инфекционные заболевания нервной системы часто приводят к стойким нарушениям слуха, зрения, речи, интеллекта. Данная тема является актуальной, т.к. специалистам, которые работают с людьми, перенесшими инфекционные заболевания нервной системы необходимы знания об особенностях течения заболевания, а также их последствий для реабилитации этих лиц, а также коррекции нарушений психических и физических функций.

В зависимости от того, какие оболочки, отделы или вещество головного мозга поражены, выделяют следующие заболевания нервной системы.

Менингит – воспаление мозговых оболочек.

При гнойных менингитах мозговые оболочки пропитаны серозно-гнойным выпотом, располагающемся на выпуклой поверхности мозга и его основании. Поражение вещества головного мозга может сопровождаться воспалительными изменениями в оболочках. В этих случаях заболевание рассматривается как *менингоэнцефалит*.

Арахноидит - воспаление паутинной оболочки головного или спинного мозга. Воспалительный процесс носит негнойный характер. Имеется тенденция к образованию спаек в подпаутинном пространстве.

Лептоменингит (воспаление мягкой и паутинной оболочек).

Энцефалит - воспаление головного мозга.

Лейкоэнцефалиты - это варианты воспалительных поражений головного мозга, при которых страдают преимущественно проводящие пути, т. е. белое вещество мозга.

Полиомиелит - острое инфекционное заболевание нервной системы. Чаще поражаются шейное и поясничное утолщения спинного мозга, реже - моторные клетки моста мозга, продолговатого мозга и коры больших полушарий головного мозга. Поражение клеток неравномерно по интенсивности: рядом с распавшимися нейронами лежат сохраненные клетки.

Для наших исследований интерес представлял менингит, энцефалит и менингоэнцефалит, поэтому мы в литературном обзоре остановились на некоторых моментах этиологии, патогенезе, клиники и лечения этих состояний.

Менингит - воспаление мозговых оболочек, группа заболеваний, при которых поражаются преимущественно мягкая и паутинная оболочки головного и спинного мозга [91,121,122].

Причиной заболевания могут быть бактерии, грибы, простейшие, вирусы. Различают первичные и вторичные менингиты. При первичном менингите воспалению мозговых оболочек не предшествуют заболевания каких-либо других органов. Вторичные менингиты возникают как осложнение других заболеваний (воспаление полости среднего уха, гнойные процессы в области лица и головы, черепно-мозговые травмы, туберкулез, эпидемический паротит и др.). По клиническому течению менингиты подразделяются на: молниеносные, острые, подострые и хронические. Течение менингита зависит от характера возбудителя, реактивности организма, возраста больного [9,12,37,38,40,42,50].

Основным клиническим проявлением менингита является менингеальный синдром, к которому относятся головная боль, рвота, общая гиперестезия, специфическая поза больного и ряд других симптомов.

Головная боль обычно имеет разлитой характер и отмечается в любое время суток. Она обусловлена токсическим и механическим (вследствие повышения внутричерепного давления) раздражением рецепторов мозговых оболочек. Головная боль сопровождается рвотой, которая возникает внезапно или на фоне предшествующей тошноты. Рвота не связана с приемом пищи и приносит некоторое облегчение [86,87,88,].

Наблюдается общая гиперестезия. Больному крайне неприятны прикосновения к коже, зрительные и слуховые воздействия. В основе общей гиперестезии лежит механическое раздражение чувствительных корешков спинальных и черепных нервов переполняющей субарахноидальное пространство цереброспинальной жидкостью.

Характерна поза больных менингитом: голова запрокинута назад, туловище выгнуто, живот втянут, руки согнуты, прижаты к груди, ноги подтянуты к животу. Такое положение больного является следствием рефлекторного тонического напряжения мышц. Этот механизм лежит в основе и других менингеальных симптомов. Ригидность мышц затылка выявляется при попытке пригнуть голову больного к груди.

Основные симптомы, которые наблюдаются при менингите:

- Симптом Кернига - невозможность разогнуть в коленном суставе ногу, предварительно согнутую в тазобедренном и коленном суставах.

- Симптом подвешивания Лесажа определяется у детей раннего возраста: ребенок, поднятый под мышки, подтягивает ноги к животу и некоторое время держит их в таком положении.

- Симптом Бехтерева - гримаса боли на соответствующей половине лица, возникающая при постукивании по скуловой дуге.

- Симптом посадки - невозможность сидеть в кровати с выпрямленными ногами.

Обязательный признак менингита - это воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости, характеризующиеся увеличением числа

клеток и умеренно выраженным повышением содержания белка (белково-клеточная диссоциация). Изменения цереброспинальной жидкости позволяют диагностировать менингит даже в отсутствие выраженных менингеальных симптомов, как это часто бывает у маленьких детей (клинически бессимптомный, ликвороположительный менингит) [91,68,69,99,107].

В зависимости от характера воспалительного процесса и изменений цереброспинальной жидкости менингиты делят на - гнойные и серозные [36,38,52,75,85,94].

Серозные менингиты вызываются главным образом вирусами. В мозговых оболочках наблюдается серозный воспалительный процесс, основной характеристикой которого являются отек и полнокровие сосудов. В клинической картине серозных менингитов, в отличие от гнойных, в меньшей степени выражены признаки интоксикации. Ведущими являются симптомы повышения внутричерепного давления: частая рвота, головная боль, возбуждение, беспокойство. Реже наблюдаются вялость, адинамия, заторможенность [36].

Острый лимфоцитарный хориоменингит. Источниками инфекции являются человек, домашние мыши. Заражение происходит через дыхательные пути. Основной путь распространения - гематогенный. Поражаются главным образом мягкие оболочки и сосуды мозга, иногда - вещество мозга. Инкубационный период 36 - 72 ч. Заболевание начинается остро, температура тела повышается до 39 - 40 °С. Появляются головная боль, боль в глазах, тошнота, рвота, головокружение. У некоторых больных наблюдаются судороги, психомоторное возбуждение. Развивается выраженный менингеальный симптомокомплекс. При вовлечении вещества головного мозга наблюдаются парезы, параличи, нарушение координации, поражение черепных нервов [48].

Острый серозный менингит, вызываемый энтеровирусами Коксаки.

Чаще болеют дети дошкольного и младшего школьного возраста. Инфекция передается воздушно - капельным путем. Инкубационный период 2 - 7 сут. Заболевание развивается остро, сопровождается гипертермией, резкой головной и мышечной болью, рвотой. Отмечаются выраженный менингеальный синдром, гиперемия лица, конъюнктивит, бледность носогубного треугольника. Иногда появляется полиморфная сыпь на коже лица, туловища и конечностей, которая может вскоре исчезнуть (напоминает сыпь при кори или краснухе). Наблюдаются парез лицевого и подъязычного нервов, атаксия, нистагм [36].

Менингит при эпидемическом паротите. Чаще всего заболевают дети в возрасте 5 - 12 лет. Инфекция передается воздушно - капельным путем от больного паротитом. Инкубационный период - от 5 сут до 3 нед. Симптомы менингита могут появиться одновременно с основным заболеванием или через несколько дней. Вирус, проникая через гематоэнцефалический барьер, попадает в подпаутинное пространство, оболочки и вещество головного мозга. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39 - 40 °С. Появляются менингеальные симптомы, общемозговые расстройства, нарушения психики. Возможны судороги, периферический паралич лицевого, отводящего и слухового нервов. Вирус может проникать в яички (у мальчиков), поджелудочную железу, вызывая орхит, эпидидимит и панкреатит. Спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, вытекает под повышенным давлением [49,91].

Менингит при полиомиелите. Источником инфекции являются больные и здоровые бациллоносители, выделяющие вирус с калом. Заражение происходит алиментарным и воздушно-капельным путями. Инкубационный период - 7 - 12 сут. Вирус распространяется лимфо- и гематогенным путями. В продромальный период наблюдаются катаральные явления, нарушения функции кишок, повышение температуры тела, вегетативные расстройства. Начало заболевания, как правило, острое.

Появляются головная боль, повторная рвота и вскоре развивается менингеальный симптомокомплекс. Спинномозговая жидкость прозрачная, бесцветная, вытекает под давлением.

Менингит при гриппе вызывают штаммы А, А1, А2, В1, С. На фоне симптомов гриппа - головной боли, головокружения, рвоты, общей слабости, боли при движении глазных яблок, в мышцах, общей гиперестезии - появляются менингеальные симптомы. Их обнаруживают как в начале заболевания, так и через несколько дней. Иногда менингеальные симптомы отсутствуют. Могут наблюдаться очаговые неврологические симптомы, психические расстройства, клонико - тонические судороги. Спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, вытекает под высоким давлением. В некоторых случаях (при наличии хронических очагов бактериальной инфекции, при алкоголизме, черепно-мозговой травме) может развиваться постгриппозный менингоэнцефалит. Через 3 - 4 дня от начала заболевания повышается температура тела, появляются озноб, менингеальные симптомы, неврологическая мозговая симптоматика, психические нарушения, клонико-тонические судороги. Больной теряет сознание. При токсической форме гриппа могут возникнуть геморрагический менингит и менингоэнцефалит. Они обусловлены нарушением тонуса сосудов, повышением проницаемости их стенок, развитием диapedеза, стаза, тромбоза, кровоизлияний в оболочки и вещество мозга. Заболевание развивается остро, сопровождается общемозговыми и очаговыми симптомами, нарушением сознания, выраженным психическим возбуждением, гипертермией. Спинномозговая жидкость кровянистая, вытекает под давлением, содержит много неизмененных и выщелоченных эритроцитов. При геморрагическом менингоэнцефалите часто наблюдаются смертельные исходы в первые дни заболевания [22,23,67,70,71,72].

Менингит, вызываемый аденовирусной инфекцией. В первые дни

заболевания могут развиваться менингеальный и менингоэнцефалический синдромы. Наблюдаются катаральное воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивит, увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов. У некоторых больных отмечаются осиплость голоса, боль при глотании, менингеальные знаки, общемозговые симптомы [79,108].

Энцефалиты - тяжелые заболевания и наряду с менингитами составляют основную группу инфекционных болезней нервной системы. Болеют энцефалитом люди разного возраста. Энцефалит - воспаление головного мозга. Под таким названием объединяют группу заболеваний, вызываемых различными возбудителями.

Энцефалиты подразделяют на первичные и вторичные. По этиологии и патогенезу различают инфекционный, инфекционно-аллергический, аллергический и токсический энцефалит [88].

Первичные энцефалиты вызываются нейротропными вирусами, которые проникают непосредственно в клетки нервной системы и разрушают их. К таким энцефалитам относят эпидемический, клещевой, комариный и кроме того энцефалиты, вызванные полиомиелитоподобными вирусами, вирусом простого герпеса. Однако не всегда можно выявить вызвавший энцефалит вирус. Эти формы патологии наиболее часто встречаются у детей раннего возраста [49,108].

Вторичные энцефалиты, как правило, являются осложнением таких инфекционных заболеваний, как грипп, корь, ветряная оспа, токсоплазмоз. Реже вторичные энцефалиты развиваются после профилактических прививок [125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133].

Гриппозный энцефалит - острое воспалительное заболевание головного мозга и его оболочек, возникающее на фоне гриппа [22]. Вызывается вирусами гриппа А1, А2, А3, В. Возникает как осложнение вирусного гриппа. Вирус гриппа относится к пантропным вирусам; ни один

из известных штаммов вируса гриппа не обладает истинными нейротропными свойствами. Известно, что вирус гриппа оказывает токсическое влияние на эндотелий сосудов, в частности сосудов мозга. Патогенетическими механизмами при гриппозной инфекции являются нейротоксикоз и дисциркуляторные явления в головном мозге.

Поражение нервной системы возникает во всех случаях гриппа и проявляется головной болью, болезненностью при движениях глазных яблок, болью в мышцах, адинамией, сонливостью или бессонницей. Все эти симптомы относятся к общеинфекционным и общемозговым при обычном гриппе. Однако в некоторых случаях возникают поражения нервной системы в виде гриппозного энцефалита, который развивается чаще в конце заболевания, даже через 1—2 нед после него. При этом самочувствие больного снова ухудшается, повышается температура. Возникают общемозговые симптомы (головная боль, рвота, головокружение), легкие менингеальные симптомы. На этом фоне появляются признаки очагового поражения мозга, которые обычно выражены нерезко. Возможно поражение периферической нервной системы в виде невралгии тройничного и большого затылочного нервов, пояснично-крестцового и шейного радикулита, поражения симпатических узлов. В цереброспинальной жидкости обнаруживаются небольшой плеоцитоз и умеренное увеличение содержания белка; ликворное давление повышено. В крови определяются лейкоцитоз или лейкопения.

Течение. Благоприятное. Заболевание продолжается от нескольких дней до месяца и заканчивается полным выздоровлением. В острый период заболевания гриппом возможно развитие тяжелого сражения нервной системы – *геморрагического гриппозного энцефалита*. Заболевание начинается апоплектиформно, с высокого подъема температуры, озноба, нарушения сознания вплоть до комы. Часты общие эпилептические припадки. Очаговые симптомы отличаются значительным полиморфизмом.

В цереброспинальной жидкости обнаруживаются следы крови. Течение этой формы гриппозного энцефалита тяжелое. Часто наблюдается летальный исход. После выздоровления обычно остаются выраженные неврологические расстройства.

Энцефалит при ветряной оспе и краснухе. Симптомы болезни появляются на 2 - 8-е сутки. Поражается нервная система. Чаще всего заболевание начинается остро: появляются вялость, сонливость, эпилептические припадки, парезы или параличи конечностей, гиперкинезы, нарушения координации движений. Иногда поражаются зрительные нервы [87]. При энцефалите, развивающемся как осложнение после ветряной оспы (постветряночный), имеют место характерные мозжечковые и вестибулярные расстройства, которые сравнительно редко наблюдаются при других энцефалитах. Из-за нарушения координации дети не могут самостоятельно есть, одеваться, ходить и сидеть [9].

Могут развиваться после введения вакцин АДС и АКДС, при антирабических прививках. В основе поствакцинальных энцефалитов лежит перекрестная аутоиммунная реакция на антигены вакцины и антигены мозга, морфологически выражающаяся в воспалительном поражении мозговых сосудов и окружающего вещества мозга с формированием множественных периваскулярных и прежде всего перивенозных инфильтратов, диапедезных кровоизлияний, развитием отека. Процесс локализуется преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, характеризуется образованием очагов демиелинизации. Морфологически поствакцинальные энцефалиты являются лейкоэнцефалитами.

Поствакцинальный энцефалит чаще возникает у первично вакцинированных детей (особенно при поздней вакцинации), реже – при ревакцинациях. Заболевание развивается остро с повышения температуры до 39—40 °С. Возникают головная боль, рвота, нередко потеря сознания,

генерализованные судороги. Иногда выявляются менингеальные симптомы, развиваются центральные параличи (моно-, геми- или параплегии); периферические параличи и парезы наблюдаются реже. Поражение экстрапирамидной системы сопровождается появлением гиперкинезов, нарушений координации движений. В цереброспинальной жидкости определяются повышение давления, небольшой лимфоцитарный цитоз (или нормальное содержание клеточных элементов), незначительное повышение содержания белка и глюкозы.

Энцефалит при коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцинации.

Установлено, что АКДС-вакцина (адсорбированная, приготовленная из убитых коклюшных микробов и концентрированного столбнячного и дифтерийного анатоксина) обладает рядом побочных действий, повышает восприимчивость животных к биогенным аминам, изменяет функцию симпатико-адреналовой системы, может вызывать различные аллергические реакции - отек Квинке, ложный круп, уртикарные сыпи. Коклюшный компонент вакцины наиболее реактивен, так как обладает остаточной токсичностью. Неврологические осложнения возникают в первые 24-72 часа после вакцинации. Диапазон клинических проявлений весьма широк: коллапс или циркуляторный шок, анафилактический шок с судорогами, энцефалические реакции, энцефалопатии, энцефалиты. Характерен пронзительный, монотонный крик на высоких нотах, который может длиться 1-3 часа и более. Предполагается, что он связан с ликвородинамическими нарушениями, вызывающими сильнейшую головную боль. Крик может предшествовать развитию более тяжелых неврологических нарушений. При коллапсе ребенок внезапно как бы обмякает, не двигается, бледнеет, появляется обильный пот, иногда имеет место падение пульса и АД. Судорожный синдром у некоторых детей является одним из компонентов анафилактического шока, возникающего обычно сразу после вакцинации. Обычно судороги являются основным

симптомом энцефалической реакции и возникают при нормальной либо субфебрильной температуре. Повторные, трудно купируемые судороги могут быть проявлением поствакцинального энцефалита, который начинается на 3-й день после прививки с высокой температурой, повторных рвот, психомоторного возбуждения. Течение энцефалита тяжелое, с высокой летальностью и значительным числом остаточных явлений.

Антирабическая вакцинация вызывает нейропаралитические заболевания (менингоэнцефалиты, миелиты, энцефаломиелиты, периферические невропатии). Частота параличей при антирабических прививках варьирует от 1 на 28 000 до 1 на 600 получивших вакцину. Различают 2 типа нейропаралитических заболеваний, связанных с введением антирабической вакцины: случаи прививочного или лабораторного бешенства, вызванного фиксированным вирусом бешенства, и аллергические заболевания, представляющие собой иммунологические реакции замедленного типа.

После перенесенного энцефалита сравнительно редко наблюдается изолированное выпадение зрения, слуха. Нарушения высших корковых функций связаны и не только с очаговыми поражениями мозга, но и с расстройством целостной аналитико-синтетической деятельности коры, приводящим к расстройствам речи, письма, чтения, счета, тяжелым эмоционально-волевым нарушениям. Последние проявляются склонностью к аффективным вспышкам, неустойчивому настроению. Больные расторможены, неадекватны, агрессивны, что нередко служит причиной конфликтных ситуаций в семье и школе. Снижение интеллекта может варьировать от легких до тяжелых степеней. Описано неравномерное дисгармоничное снижение интеллекта, когда одни способности остаются сохранными, а другие избирательно страдают [90,98,109].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует, что инфекционные поражения головного мозга встречаются довольно часто,

они вызываются бактериями, вирусами, грибами, простейшими. Неврологические нарушения могут развиваться в результате непосредственного проникновения возбудителя в нервную систему. Иногда они развиваются на фоне других заболеваний. Течение инфекционных заболеваний нервной системы различно. Иногда оно бывает молниеносным и приводит к смертельному исходу в первые часы или сутки болезни, а иногда заболевание может приобрести затяжное, хроническое течение даже спустя значительный срок после действия возбудителя.

При поражении оболочек мозга возникают менингиты. Основным клиническим проявлением менингита служит менингеальный (оболочечный) синдром, к которому относятся головная боль, рвота, общая гиперестезия, специфическая поза больного и ряд других симптомов. Наиболее постоянный и обязательный признак менингита - воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости, характеризующиеся увеличением числа клеток и умеренно выраженным повышением содержания белка.

Энцефалиты - тяжелые заболевания и наряду с менингитами составляют основную группу инфекционных болезней нервной системы. Они возникают при поражении вещества мозга различными инфекциями.

При позднем диагнозе и неправильно проводимой терапии возможно затяжное течение инфекционных заболеваний нервной системы, что нередко приводит к грубым нарушениям в строении мозговых оболочек, дисциркуляции цереброспинальной жидкости и другим осложнениям. Особенно тяжело они протекают у детей.

Часто после перенесенных инфекционных заболеваний возникают тяжелые нарушения интеллекта, эмоционально - волевой сферы, органов чувств, а также двигательные нарушения.

Реабилитация и коррекция последствий, перенесенных человеком после инфекционных заболеваний, потребует немалых усилий различных

специалистов, таких как педагог - дефектолог, психолог, невропатолог, психиатр, иммунолог-аллерголог, а также родных и близких для него людей.

1.3. Иммунная система при заболеваниях ЦНС

В настоящее время интерес к изучению патологии иммунной системы при поражениях ЦНС чрезвычайно велик. Нарушение отдельных звеньев этого взаимодействия могут привести к развитию патологического состояния и тяжелым нарушениям гомеостаза, несовместимым с жизнью [24,30,115].

Нервная, иммунная и эндокринная системы выполняют совместную функцию сохранения динамического гомеостаза в организме. Являясь компонентами единой системы, они взаимодействуют по принципу взаимной регуляции, осуществляемой нейромедиаторами, нейропептидами, цитокинами, трофическими факторами, гормонами через соответствующий рецепторный аппарат [14,26,27,28,61,66,124]. Взаиморегуляция систем обеспечивает надежность их совместной деятельности. В то же время она определяет риск развития функциональных расстройств общей системы при первичном нарушении какой-либо одной. Такого рода расстройства логично оценить как дисрегуляторную патологию, патогенез которой может быть связан с первично-нервными, эндокринными и/или иммунными механизмами [16,17,32,41,73,74,76]. Как известно, в организме отсутствует иммунная толерантность к мозговой ткани, которую гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) защищает от иммунного конфликта. Иммунная «чужеродность» и неординарные реакции церебральной ткани на повреждение при хорошо развитых механизмах защиты других тканей позволяют рассматривать мозг как «пришельца» в эволюционно устоявшуюся биологическую систему [7,53,59]. Он может быть распознан

системой защиты как чужеродный, стоит только повредиться ГЭБ за счет разрушения эндотелия и астроцитарной дисфункции [113,114]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть сложность получения адекватной информации при определении аутосенсibilизации мозговыми антигенами, так как процесс аутосенсibilизации зависит не только от выхода антигенов в кровь или спинномозговую жидкость (СМЖ), но и от иммуногенности и толерогенности того или иного нейроспецифического белка, а также от состояния всей иммунной системы, определяющей иммунный статус организма [8, 113]. Большим количеством проведенных отечественными и зарубежными авторами экспериментальных работ по изучению структуры ГЭБ у разных видов животных доказано, что в нормальных условиях барьер кровь - мозг и кровь - СМЖ непроницаем для белка. Например, при введении его внутривенно он обнаруживался в ткани мозга, тогда как при введении в желудочки широко распространялся по головному мозгу и в периваскулярном пространстве. Кроме того, установлена возможность различных характера и степени нарушений ГЭБ, при этом они наиболее выражены при сосудистом поражении головного мозга. ГЭБ становится проницаем для проникновения альбуминов и глобулинов в ткань мозга, что доказано в ряде экспериментальных работ [10, 17]. Кроме того, возможен обратный механизм - проникновение антигенов мозга в кровеносное русло. Существует несколько предположительных путей попадания антигена из мозга в лимфатическую систему. Один - из периваскулярных пространств в субарахноидальное пространство. Считают, что периваскулярные пространства вдоль крупных сосудов головного мозга могут трактоваться как эквивалент лимфатической системы в мозге. Другой путь - вдоль белых волокон *Vulbus olfactorius*, через решетчатую кость в лимфатические сосуды слизистой оболочки носа. Кроме того, имеется широкая сеть лимфатических сосудов в твердой мозговой оболочке. Относительна и проницаемость ГЭБ для лимфоцитов. Показано, что активированные клетки способны

продуцировать энзимы, влияющие на его проницаемость. Выявлено, что в посткапиллярных венулах активированные Т-хелперы могут проходить через интактный ГЭБ. В настоящее время доказана возможность репрезентации нейроантигенов по крайней мере тремя видами клеток: дендритными клетками костномозгового происхождения, локализующимися в головном мозге вдоль крупных кровеносных сосудов и в белом веществе; эндотелиальными клетками кровеносных сосудов мозга, способными к презентации антигенов, ассоциации их с антигенами главного комплекса гистосовместимости и поддержанию клонального роста специфических к этим антигенам Т-клеток; клетками микро- и астроглии. Участвуя в формировании иммунного ответа в ЦНС, астроциты приобретают свойства иммуноэффекторной клетки, экспрессирующей ряд антигенов и иммуномодуляторов. Поскольку белки мозговой ткани антигенны по отношению к собственной иммунной системе, при повторных повреждениях ГЭБ происходит «сенсibilизация» к мозгоспецифическим антигенам [15, 18, 28]. У здоровых людей имеется значительная популяция лимфоцитов (от 10 до 30% всех В-клеток), несущих маркерный поверхностный антиген CD5, которые «специализируются» на продукции аутоантител. С возрастом и при наличии заболеваний, сопровождающихся деструктивными изменениями ГЭБ, количество свободно циркулирующих аутоантител может нарастать, они накапливаются, особенно при нарушенной элиминации [14, 15].

Для подтверждения «фоновой» сенсibilизации к структурным нейроспецифическим белкам был исследован уровень аутоантител к белкам NGF, S100b и основному белку миелина (ОБМ) в сыворотке крови больных с хронической ишемической болезнью мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) I-III стадии. Был установлен повышенный уровень первичных антител к структурным нейроспецифическим белкам S100b и ОБМ, а также показано, что вариабельность степени повышения титра

первичных антител и величины его соотношения с титром антиидиотипических (вторичных) антител отражает разную «остроту» аутоиммунных процессов [9,27]. Установлено, что различия в соотношениях титров антител к S100b и к ОБМ у больных соответствуют индивидуальным топографическим особенностям деструктивных процессов, протекающих в головном мозге (в зависимости от заинтересованного сосудистого бассейна) [9,14,19,20]. Так, наиболее высокий титр антител к ОБМ выявлялся у больных с выраженным лейкоцитозом и признаками диффузного поражения белого вещества, тогда как нарастание титра антител к S100b чаще отмечалось у больных с корково-подкорковым атрофическим процессом [15].

Реакция антиген - антитело, развивающаяся при нарушении мозгового кровообращения, охватывает не только сосудистую стенку, но распространяется непосредственно на ткань мозга, вовлекая в процесс преимущественно сосудистые ножки астроцитарной глии. Развитие этой реакции сказывается на всех известных механизмах ауторегуляции мозгового кровотока: 1) воздействие высвобожденных при изменении внутрисосудистого давления серотонина, брадикинина, гистамина и других активных веществ на сократительный аппарат гладких мышц сосудов и развитие эффекта Остроумова - Бейлиса; 2) сдвиг гомеостаза и изменения pO_2 , pCO_2 , pH ; 3) изменения нейрорегуляции мозгового кровотока; 4) десквамация эндотелия сосудов; 5) повышение вязкости крови и агрегационной способности эритроцитов.

Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в ЦНС, микроглия участвует во всех реакциях мозга на ишемию [113,114]. Анализ соединений, синтезируемых микроглиальными клетками, свидетельствует об активном и согласованном с другими клеточными пулами участии активированной микроглии во всех основных процессах глутамат-кальциевого каскада, глутаматной «эксайтотоксичности», активации

внутриклеточных ферментов, свободнорадикальных реакций, перекисного окисления липидов, а также специализированных иммунных реакций, что сохраняет воспаление в очаге ишемии [30]. Наряду с этим микроглиальные клетки индуцируют синтез не только нейротоксичных веществ, но и сигнальных молекул, клеточных регуляторов, трофических факторов, способствующих выживаемости нейронов и ослабляющих процессы пост ишемического рубцевания [29].

В экспериментальных исследованиях выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, фактора некроза опухоли α) в условиях фокальной ишемии мозга, что сопровождается развитием локального воспаления в очаге ишемического повреждения. Уровни провоспалительных цитокинов остаются достоверно повышенными в течение нескольких дней после развития инсульта, что свидетельствует об интенсивности воспалительных реакций и их роли в процессах повреждения ткани мозга [13]. Пришедшие из системного кровотока лейкоциты (сначала нейтрофилы, затем моноциты) усугубляют разрушение мозговых клеток своими токсичными продуктами, фагоцитарным действием и иммунными реакциями. Отмечается усиленный синтез лейкотриенов, тромбоксана, простаглицина, вазоконстрикторов, которые индуцируют дальнейшие цепи реакций. В последующем гемореологические нарушения достигают необратимого уровня за счет накопления эритроцитарных агрегатов, агрегации тромбоцитов, плазморрагий, повышения вязкости крови, превращения поверхности эндотелиальных клеток в неровную прокоагулянтную поверхность с адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. В этой стадии макрофаги (моноциты и микроглиальные клетки) мигрируют с периферии ишемической зоны в центр, где удаляют продукты тканевого распада. На протяжении последующих недель завершается формирование стойкого морфологического дефекта ткани мозга [7]. Прогрессирование повреждения

зоны пенумбры происходит не только ввиду увеличения концентрации провоспалительных цитокинов с запуском реакций местного воспаления, но и вследствие недостатка противовоспалительных и нейротрофических факторов. Уровень трофического обеспечения мозга во многом определяет альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, а также влияет на механизмы некротической смерти клеток и репаративные процессы. И основную роль в это время начинают играть «отсроченные» - аутоиммунные механизмы патогенеза фокальной ишемии головного мозга [4, 21,25,65].

Процесс миграции иммунокомпетентных клеток через ГЭБ контролируется регуляцией экспрессии молекул адгезии, в основном из класса интегринов и селектинов, экспрессирующихся соответственно на эндотелии сосудов и Т-лимфоцитах. Наиболее важными молекулами являются три типа функциональных антигенов лимфоцитов (LFA 1, 2, 3), которые относятся к семейству интегринов. Молекулы LFA связываются с внутриклеточными молекулами адгезии (ICAM 1, 2) на поверхности эндотелиальных клеток сосудов мозга. Молекула адгезии эндотелия сосудов (VCAM) имеет особый рецептор на лейкоцитах и участвует как в адгезии клеток, так и в процессе их проникновения в ткань мозга. К настоящему времени описано более 10 других молекул, принимающих участие в прилипанию лимфоцитов и их проникновении в ткань мозга через ГЭБ. Дифференцировочные молекулы на Т-клетках, такие как CD4 и CD5, также могут участвовать в процессах адгезии [5]. Результаты проводимых в настоящее время исследований дополнили данные об участии иммунных реакций в развитии фокальной ишемии головного мозга.

Стресс, физиологическая и поведенческая адаптация модулируют клеточный и гуморальный иммунитет. В клетках нервной системы выявлен синтез интерлейкинов и интерферонов, которые обладают нейротропной активностью [102]. Ишемические процессы в головном мозге индуцируют

длительную депрессию клеточно-опосредованного иммунитета (деактивация моноцитов, лимфопения, сдвиг Th1/Th2); нарушение NK и T-клеточного иммунного ответа связано с уменьшением продукции IFN- γ . Было показано, что терапия противовоспалительным цитокином IL-6 оказывает значительное нейропротективное действие в условиях ишемического повреждения [102].

Расстройства иммуногенеза способствуют и инфекционные антигены.

Недавние исследования [4] показали наличие ГАМК-рецепторов на мембране лимфоцитов. Было доказано, что их избыточная стимуляция вызывает резкое повышение уровня свободных радикалов внутри лимфоцитов и таким образом запускается процесс запрограммированной гибели клеток.

Ишемическое и антигенное повреждение клеток головного мозга вызывает обширную апоптическую гибель лимфоцитов, тем самым создавая предпосылки для развития инфекционных осложнений [78,82,83,92,93].

Таким образом, существует необходимость разработки научно-обоснованной концепции профилактики возникновения вторичных осложнений у больных менингоэнцефалитами, в том числе, с использованием иммунокорректоров. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными препаратами, при этом целесообразным является их раннее назначение.

Иммуномодуляторы, действующие преимущественно на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, так как основанием для назначения препаратов является клиническая картина, свидетельствующая о развитии или возможном развитии системной воспалительной реакции [95,96].

В настоящее время не вызывает сомнения, что наряду с другими

факторами, в патогенезе инфекционных заболеваний ЦНС важная роль принадлежит иммунологическим механизмам. Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в центральной нервной системе, микроглия участвует во всех реакциях ткани мозга. Ишемический процесс активирует микроглиальные клетки, приводя их к готовности к фагоцитозу. Установлено, что при экспериментальной церебральной ишемии микроглия начинает продуцировать широкий спектр провоспалительных цитокинов токсичных для ткани мозга.

Цитокины - это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе. Они синтезируются иммунокомпетентными (Т-клетки, макрофаги, микроглия) и неиммунокомпетентными (нейроны, астроциты) клетками. Считается, что в условиях ишемии выработка интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) микроглией служит главным активирующим сигналом для индукции других провоспалительных цитокинов, а также стимуляции астроцитов к продукции потенциально нейротоксичных веществ (NO и метаболиты арахидоновой кислоты) [95]. Несмотря на обширный экспериментальный материал, в литературе имеются лишь единичные упоминания о клинических исследованиях, посвященных изучению роли ИЛ-1 α при цереброваскулярной патологии [27,28].

Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 указывает на неблагоприятный прогноз в отношении как выздоровления, так и жизни.

С учетом результатов клинико-иммунологического исследования можно предложить использование иммуномодуляторов в остром периоде инфекционного процесса, направленных на уменьшение выраженности локальной воспалительной реакции путем снижения уровня циркулирующих в крови и ЦСЖ провоспалительных цитокинов, что

позволит повысить эффективность лечения больных, улучшить клинический исход заболевания и ограничить область изменений в мозге [102,103,105,106].

Выводы к главе I

Среди всех нейроинфекций доля менингоэнцефалитов составляет около 20%. Согласно данным ВОЗ, 75% всех случаев вирусных поражений ЦНС (менингиты, энцефалиты) приходится на детей до 14 лет. Для детского возраста данная патология характеризуется особой тяжестью, большой частотой неврологических осложнений и высокой летальностью.

Известно, что даже благоприятно закончившийся менингоэнцефалит оставляет в последующем у детей неврологический дефект, вызывающий ментальную задержку и сенсорный дефицит [25, 31, 48].

В периоде реконвалесценции менингоэнцефалитов остается большой риск формирования симптоматической эпилепсии. Это обусловлено локальным некротическим (энцефалокластическим) процессом преимущественно в сером веществе головного мозга с образованием структурных дефектов, наличие которых может служить причиной формирования стойкого очага патологической активности в резидуальном периоде.

Одним из важнейших патогенетических механизмов вторичных менингоэнцефалитов считается повреждение ткани мозга, где важнейшую роль играют иммунопатологические механизмы. В патогенезе вторичных менингоэнцефалитов выявлено участие иммунных механизмов (аутоиммунная агрессия, апоптоз, локальная воспалительная реакция с участием цитокинов). Однако имеющиеся в литературе данные по изучению иммунного статуса при вторичных менингоэнцефалитах фрагментарны и противоречивы.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения клинико-иммунологических особенностей вторичных менингоэнцефалитов у детей.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованного контингента

В основу исследования были положены данные проспективного обследования 60 детей с диагнозом с вторичным менингоэнцефалитом, из них у 35 наблюдался постгриппозный менингоэнцефалит, а у 25 поствакцинальный, госпитализированных в неврологическое отделение 1-ГКДБ города Ташкента и в клинику ТашПМИ. Контрольную группу составили 15 здоровых детей, сопоставимого возраста. Возрастная градация детей составила от 6 месяцев до 4 лет (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

Распределение детей по полу и возрасту

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего n=60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года.	35	58,3	12	20	47	78,3
1-4 года	5	8,4	8	13,3	13	21,7
Итого	40	66,7	20	33,3	60	100

Как видно из представленных данных пик заболеваемости детей вторичными менингоэнцефалитами приходится на 1 год 47 (78,3%), так как основное количество прививок ребенок получает именно в этот период жизни.

При анализе распределения детей по полу установлено преобладание мальчиков над девочками (рис. 2.1).

Из рисунка видно, что количество мальчиков среди больных преобладало над количеством девочек, и соотношение соответственно

составило 2,9:1.

Диагноз устанавливали на основании результатов клиничко-неврологического, нейрофизиологического (ЭЭГ) и иммунологического исследований. Продолжительность очаговой неврологической симптоматики свыше 3-х суток являлась ведущим критерием диагностики синдрома менингоэнцефалита.

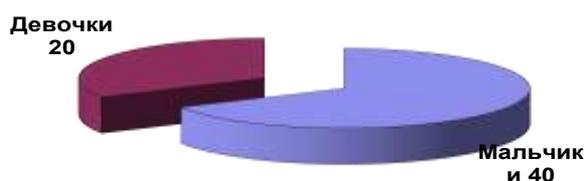


Рис. 2.1. Распределение детей по полу

2.2. Клинико-лабораторные методы исследований. Клинико-анамнестические и неврологические исследования

При сборе анамнеза получали сведения не только у родителей, но и у медицинского персонала. Некоторые вопросы уточняли по имеющейся медицинской и другой документации, относящейся к конкретному больному ребенку (объективный анамнез). По возможности в процессе беседы устанавливали психологический контакт с ребенком, который необходим для дальнейшего обследования и лечения.

Важным было выяснить обстоятельства, при которых начиналось заболевание и возможные этиологические факторы. Уточнялось время, когда появились первые признаки настоящего заболевания, характер их возникновения и дальнейшее течение.

Клинические осмотры были стандартизированы, т.е. проводились по одной схеме, с использованием одних и тех же методов.

Клиническая оценка проводилась регулярно. Полный неврологический осмотр детей, находящихся в критическом состоянии, проводился несколько раз в сутки и, по крайней мере, дважды в неделю у детей, состояние которых оценивалось как удовлетворительное. Всем нашим больным нами проведено изучение неврологического статуса, включавший в себе изучение черепно-мозговых нервов, двигательной, рефлекторной, чувствительной и координаторной сферы, изучались когнитивная функция и вегетативная нервная система.

Состояние у детей с вторичными менингоэнцефалитами оценивали по параметрам Педиатрической шкалы комы Глазго (ПШК) (табл. 2.2.).

Таблица 2.2

Педиатрическая шкала комы

Pediatric Coma Scale (Simpson D., Reilly P., 1982)

Признак	Баллы
1. Открывание глаз:	
Спонтанное	4
в ответ на обращение	3
в ответ на боль	2
нет реакции	1
2. Наилучшая вербальная реакция:	
Ориентирован	5
произносит отдельные слова	4
произносит отдельные звуки	3
крик, плач	2
нет реакции	1
3. Наилучший двигательный ответ	
выполняет команды	5
локализует источник боли	4
сгибание конечностей в ответ на боль	3
разгибание конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	

Коррекция в соответствии с возрастом ребенка

Первые 6 мес. жизни. В норме наилучший вербальный ответ - это плач, хотя некоторые дети в этом возрасте произносят отдельные звуки. Ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 2 балла. Наилучшим двигательным ответом обычно является сгибание конечностей. Ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 3 балла.

6-12 мес. Обычный ребенок в этом возрасте гулит: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 3 балла. Грудной ребенок, как правило, локализует источник боли, но не выполняет команды: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 4 балла.

12 мес-2 года. Следует ожидать, что ребенок отчетливо произносит слова: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 4 балла. Ребенок обычно локализует источник боли, но не выполняет команды: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 4 балла.

2 года-5 лет. Следует ожидать, что ребенок отчетливо произносит слова: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 4 балла. Ребенок обычно выполняет задания: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 5 баллов.

Старше 5 лет. Ориентировка определяется как осознание того, что ребенок находится в больнице: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 5 баллов.

Возрастные нормы общей суммы баллов

Возраст	Баллы
0-6 мес	9
6-12 мес	11
1-2 года	12
2-5 лет	13
Старше 5 лет	14

Электроэнцефалография

Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью 16-ти канального электроэнцефалографа «Нейрокартограф-1-МБН» со спектральным картированием научно-медицинской фирмы «МВН» (2003 года выпуска) с постоянной времени 0,3сек. Скорость «движения бумаги»-30мм/сек. Значение фильтров высоких частот 30Гц, сопротивление электродов не выше 10 кОм. Чувствительность каналов составляла 1 мкВ/мм. Калибровочный сигнал был равен 50 мкВ, амплитуда 50 мВт. Все исследования выполнялись в затемнённой шумоизолированной комнате, где ребёнок находился в специализированном кресле или же на руках у матери. КЭЭГ снимали в утренние часы в основном в состоянии физиологического сна. Наступление дремотного состояния контролировали по поведенческим критериям (длительное закрывание глаз) и вегетативным показателям (урежение частоты сердечных сокращений и снижение мышечного тонуса). Производилась монополярная запись с использованием программы «Neuro».

Процедура наложения электродов, способ их расположения на голове ребёнка соответствовали международной стандартной схеме отведений «10-20%». Запись КЭЭГ униполярная от восьми симметричных точек коры: лобных (FsFd), центральных (CsCd), нижнетеменных (PsPd) и затылочных (OsOd). В качестве индифферентного использовали специальный ушной электрод, надетый на мочку уха ребёнка. Электроды закреплялись на голове с помощью мягкого резинового шлема. КЭЭГ регистрировали в биполярных отведениях. При анализе КЭЭГ учитывали возрастные особенности биоэлектрической активности мозга детей. Описание ритмической активности КЭЭГ проведено на основании трёх критериев идентификации ритма: частотного диапазона, топографической локализации фокуса активности, связи ритмических колебаний с поведением (функциональная реактивность). Интерпретацию данных КЭЭГ проводили по общепринятым критериям с учётом возрастных особенностей. Электроэнцефалограммы

позволяли получить объективную оценку состояния биоэлектрической активности головного мозга у обследуемых больных.

Иммунологические методы исследования

Использованы следующие методы исследования иммунной системы: выделение лимфоцитов из периферической крови (Woym, 1968) на градиенте фиколл-верографин, определение субпопуляционного состава лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 и CD95 (производство ООО Сорбент, РФ, Москва), определение концентрации цитокинов.

Метод выделения мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) из периферической крови человека. Забор крови производят из локтевой вены в пробирку, обработанную гепарином (25 Ед/мл) в количестве 1,5-2,0 мл. Цельную кровь и краску смешивают в соотношении 1:10, вносят в камеру Горяева для подсчета общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Исходя из числа лейкоцитов и процента лимфоцитов, определяют абсолютное число субпопуляций в 1 мкл.

Мононуклеарные клетки из периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл по методу Woym (1968).

Смешивали равные объемы свежей гепаринизированной крови и 0,9% раствора хлористого натрия, и 6-7 мл этой смеси наносили на поверхность 4 мл смеси фиколл-верографина в пробирках с внутренним диаметром 13-15 мм. В дальнейшем пробирки центрифугировали при комнатной температуре в течение 30 мин. при 1500 об/мин. После центрифугирования клетки крови разделяются на 2 фракции: фракцию мононуклеаров - белый слой, локализующийся в интерфазе, и фракцию эритроцитов и гранулоцитов на дне пробирки. Мононуклеарные клетки, локализующиеся в интерфазе, осторожно отсасывали пастеровской пипеткой, после чего трехкратно отмывали средой 199, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и

доводили в зависимости от целей исследований до нужной концентрации.

Число клеток подсчитывали в камере Горяева общепринятым методом и доводили концентрацию лимфоцитов до 2×10^6 клеток в 1 мл.

Жизнеспособность лимфоцитов определяли в тесте с трипановой синью (0,1%). Для определения жизнеспособности клеток пользовались 0,1% раствором трипанового синего. Для этого ex tempore готовили рабочий раствор краски из основного (4 части 0,125% раствора краски + 1 часть 4,25% раствора хлористого натрия). Таким образом, рабочая смесь содержала 0,1% трипанового синего на изотоническом растворе хлористого натрия. 1 каплю красителя смешивали с 2-3 каплями исследуемой клеточной суспензии и по истечении 2-3 мин под покровным стеклом подсчитывали число живых и мертвых (окрашенных в синий цвет) клеток на 100 ядродержащих клеток.

Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов. Для проведения иммунологических анализов забор крови осуществляли из локтевой вены в пробирку, обработанную гепарином (25 Ед/мл). Из поступившей в лабораторию крови отбирали 10 мкл для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов с помощью краски С.И Задорожного и И.М. Дозморова (1987). Состав краски: на 0,05% растворе тритона X-100 на дистиллированной воде готовят 01% раствор азура-II. Краска «созревает» в течение одной недели. Благодаря окраске можно дифференцировать все формы лейкоцитов, т.к. тритон лизирует эритроциты, способствует прохождению краски в клетку и окрашиванию ядра. Для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов цельную кровь и краску смешивали в соотношении 1:10, вносили в камеру Горяева и с объективом 20 считали лимфоциты и общее число лейкоцитов.

Метод определения субпопуляционного состава лимфоцитов. Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител по методу Залялиевой М.В.(2004 г.).

Принцип метода заключается в образовании розеток, состоящих из

центрально расположенного лимфоцита с рецепторами к моноклональным антителам (МАТ) и прикрепленных к нему эритроцитов, предварительно нагруженных данными моноклональными антителами. Данный метод является оптимальным для проведения исследований в клинических лабораториях, а также с целью скрининговых и мониторинговых исследований.

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD – дифференцировочных и активационных. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3 – Т-лимфоциты, CD4 – Т-хелперы/индукторы, CD8 – Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты, CD19 – В-лимфоциты, CD16 – естественные киллеры, а также CD25+ – лимфоциты, несущие рецепторы к α -цепи ИЛ-2, CD95+ – апоптоз. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител производства ООО Сорбент, Россия (Москва).

Применялся метод непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов человека I (0) группы Rh-отрицательной крови (Вайнбах, 1980). Стабилизация эритроцитов формалином позволяет стандартизировать тест-системы и сохранять их в течение длительного времени (М.В. Залялиева, Р.С. Прохорова, 2001).

Приготовление формализованных эритроцитов проводят следующим образом: эритроциты человека первой группы отмывают фосфатно-солевым буфером. Затем смешивают с 0,5% раствором формалина в соотношении 8:1. Смесь инкубируют при непрерывном перемешивании в течении 18-20 ч при комнатной температуре. Отмывают в фосфатно-солевом буфере, доводят концентрацию до 10% взвеси и сохраняют при температуре +4⁰С в течении 12 месяцев.

Для приготовления тест-системы используют формализованные эритроциты, нагруженные соответствующими моноклональными

антителами к дифференцировочным маркерам при помощи хлорида хрома. Для этого эритроциты трижды отмывают физ.раствором, готовят 50% взвесь. Соединяют один объем эритроцитов, два объема раствора моноклональных антител в рабочем разведении и 2 объема 0,15% раствора хлорида хрома. Инкубируют в течении 5 минут при комнатной температуре, затем сенсibilизированные эритроциты трижды отмывают 0,9% физ.раствором, содержащим нормальную 0,01% кроличью сыворотку. Диагностикум доводят до концентрации 100 млн. эритроцитов в 1 мл.

Ход реакции. В 96-луночный планшет для иммунологических реакций вносят 50 мкл лимфоцитов в концентрации $2,0 \times 10^6$ кл/мл, затем добавляют 50 мкл соответствующего определенному маркеру лимфоцитов диагностикума, инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут, затем осаждают содержимое лунок центрифугированием 5 мин при 1000 об/мин. и инкубируют 1 час при $+4^{\circ}\text{C}$. Образовавшиеся розетки фиксируют 0,06% раствором глутарового альдегида, выдерживая 20 минут при $+4^{\circ}\text{C}$. Вытряхивают содержимое лунок, добавляют дистиллированную воду и оставляют планшет в холодильнике до момента подсчета проб. Подсчет можно осуществлять в течение месяца. Для подсчета образовавшихся розеток удаляют надосадочную жидкость, окрашивают краской Задорожного-Дозморова. Готовят препарат «раздавленная капля» и на световом микроскопе подсчитывают количество розеткообразующих лимфоцитов по отношению к 100 свободным лимфоцитам, количество розеткообразующих клеток выражают в процентах. За розетку принимают лимфоцит, окруженный тремя и более эритроцитами.

Методы определения концентрации цитокинов.

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови (на примере ИЛ-4).

Интерлейкин-4 человека определяли в исследуемых образцах (сыворотка крови) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип работы набора «ИФА-4IL» основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к IL-4. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа IL-4, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный IL-4 взаимодействует с конъюгатом вторых антител – пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству IL-4 в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация IL-4 в определяемых образцах.

Принцип работы тест-системы для определения цитокинов (разработаны ГосНИИ ОЧБ С-Петербург, производства ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин») основан на “сэндвич”-методе твердофазного иммунного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. После завершения основных этапов работы, за 10-15 минут до окончания инкубации готовится раствор субстрат-хромогенной смеси.

Затем ячейки планшеты трижды промываются внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них и 3-5 раз дистиллированной водой с последующим удалением её встряхиванием планшета над раковиной. Во все лунки добавляют 200 мкл раствора субстрат-хромогенной смеси. Инкубируют в течение 20 минут при комнатной температуре в темноте.

Останавливают реакцию добавлением 50 мкл раствора 1N серной

кислоты. Учет результатов, определяющих активность связанной пероксидазы, проводят с использованием автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм, устанавливая нулевое поглощение по лункам со стандартом без определяемого цитокина в растворе.

Количественную оценку результатов проводят методом построения калибровочной кривой или с использованием коммерческой компьютерной программы “Microplate manager”, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов. Чувствительность метода 5-30 пг/мл.

2.3. Статистический анализ полученных результатов

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота,%), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке результатов клинических и лабораторных исследований (Зайцев В. М. и др., 2003).

Выводы к главе II

В основу исследования были положены данные обследования 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, находившихся на лечении в

неврологическом отделении клиники 1-ГДКБ города Ташкента и ТашПМИ в период с 2013 по 2014 год по поводу вторичных менингоэнцефалитов.

Пик заболеваемости детей вторичными менингоэнцефалитами приходится на 1 год (78,3%). Соотношение мальчиков и девочек составило 2,9:1.

Диагноз устанавливали на основании результатов клинико-неврологического, нейрофизиологического (ЭЭГ) и иммунологического исследований.

Продолжительность очаговой неврологической симптоматики свыше 3-х суток являлась ведущим критерием диагностики синдрома менингоэнцефалита.

При отборе соответствующих методик исследований стремились к соблюдению критериев, общепринятых в современных научных исследованиях согласно доказательной медицине.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ факторов риска развития вторичных менингоэнцефалитов у детей

Анализ акушерского и соматического анамнеза показал, что при вторичных менингоэнцефалитах дети были рождены в основном от 2 и последующих беременностей (77,1% и 92% соответственно ПВМ и ПГМ). Это указывает на то, что с увеличением количества беременностей и возраста матери риск формирования вторичных менингоэнцефалитов у детей повышается.

В 80% случаев беременность протекала с определенными нарушениями в виде перенесенных аденовирусных инфекций, угрозы прерывания беременности, преэклампсия, а также с признаками внутриутробной гипоксии плода. В половине случаев имело место раннее отхождение околоплодных вод, что, конечно же, увеличивало риск травматизации (рис. 3.1).

Как при ПВМ, так и при ПГМ каждый случай сопровождался токсикозом во время беременности. В 88% случаях имела место внутриутробная гипоксия плода при ПВМ и в 82,9% при ПГМ.

Раннее отхождение околоплодных вод отмечалось в 71,4% случаев при ПГМ и 72% при ПВМ. Обвитие пуповины отмечалось в каждом случае, т.е. в каждом случае имелся факт ишемически-гипоксических и травматических нарушений при ПВМ, тогда как при ПГМ – в 77,1% случаев

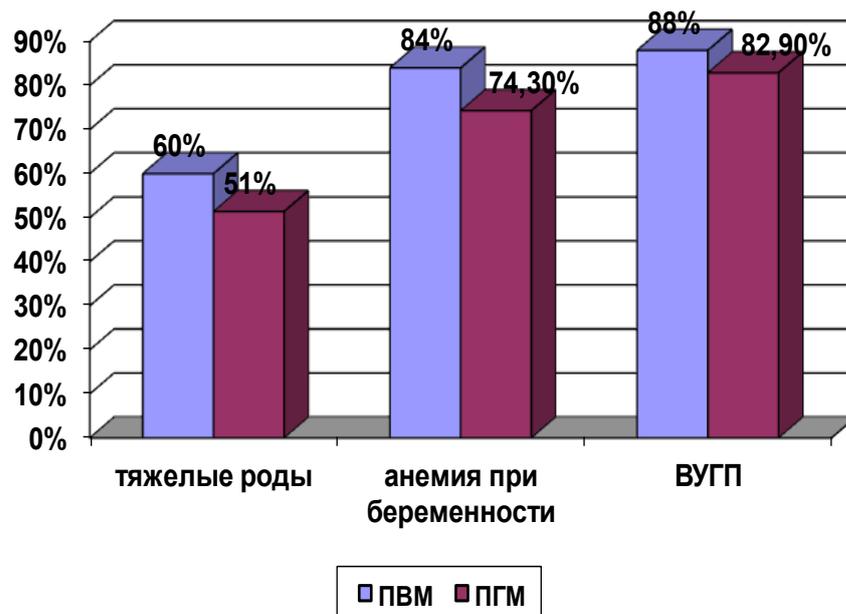


Рис. 3.1. Результаты изучения акушерского анамнеза

Таблица 3.1.

Показатели исхода беременности

Оперативные вмешательства	Обследованные новорожденные			
	ПВМ		ПГМ	
	Абс.	%	Абс.	%
Срочное кесарево сечение	5	20	4	11,4
Акушерские щипцы	2	8	1	2,9
Вакуум-экстракция	3	12	2	5,7
Ручное пособие	2	8	1	2,9
Физиологические роды	9	36	23	66,8
Длительный безводный период	4	16	4	11,4
Всего	25	100	35	100

Как видно из таблицы 3.1., длительный безводный период у детей с ПВМ регистрировался 16% случаев, у ПГМ – 11,4%, который приводит к нарушению мозгового кровообращения у плода, и в дальнейшем гипоксии. Роды с Кесарево сечением регистрировался 20% случаев, против 11,4%

соответственно, который тоже в свою очередь является стрессом для нервно-гуморальной и иммунной системы ребенка. Наложение акушерских щипцов во время родов на 2,8 раз превалировало у детей с ПВМ, регистрируясь 8% против 2,9% у ПГМ ($P < 0,05$). Вакуум экстракция и применение ручного пособия во время родов, которые также, в свою очередь отрицательно воздействуют на мозговое кровообращение плода, в обследуемых группах регистрировался соответственно 12% и 5,7% (вакуум экстракция); 8% и 2,9% (ручное пособие). Физиологические роды в обследуемых группах детей с ПГМ в 1,9 раза больше, чем у детей с ПВМ, составляя 66,8% и 36% соответственно.

Масса тела при рождении у детей с ПВМ составила от 2000 до 4200 кг (средний вес при рождении – $3075,0 \pm 83,1$), а у детей с ПГМ от 3000 до 4500 кг (средний вес при рождении – $3545,0 \pm 118,7$).

Анализ раннего неонатального периода показал, что при сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар после рождения, средние показатели в группе детей с ПВМ составил $5,3 \pm 0,22$, а при ПГМ – $6,8 \pm 0,22$, чем в контрольной ($P < 0,001$) (рис. 3.2)

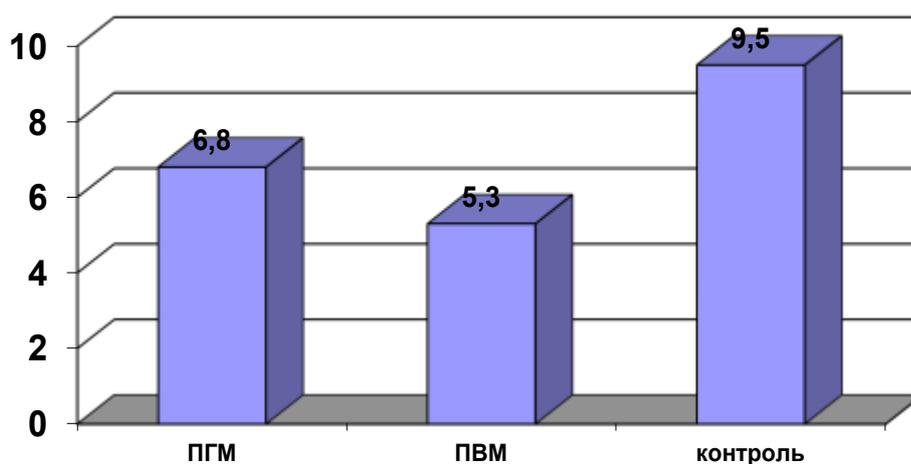


Рис. 3.2. Показатели данных шкалы Апгар у обследованных детей в сравнительном аспекте

Анализ акушерского анамнеза указывает на наличие отягощенности в обеих группах обследованных, особенно более выраженной в группе с ПВМ.

Различные патологические факторы, неблагоприятно влияющие на внутриутробное развитие плода, отразились на исходах беременности: доля неблагоприятных исходов при ПВМ составила 56%, что достоверно отличалось от показателей ПГМ (22,9%; $P < 0,01$).

Неблагоприятными факторами влияющими на исход вакцины со слов матерей являлись следующие факторы, которые тоже играли важную роль в развитии поствакцинальных реакций.

Таблица 3.2.

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход вакцины со слов матерей

№	Неблагоприятные факторы	Абс	%
1	Прививка на фоне болезни	15	25
2	Иммунодефицит у ребенка	19	32
3	Прививка на фоне диареи	21	35
4	Прививка на фоне гипертермии	36	60
5	У ребенка неврологическое заболевание	48	80

Как видно из таблицы 3.2. при проведении вакцинации каждый четвертый ребенок 15 (25%) страдал те или иными заболеваниями в момент вакцинации. У 19 (32%) детей регистрировался состояние иммунодефицита, который отрицательно повлияло на исход вакцинации. Этот факт доказывает роль иммунной системы в исходе проведенной вакцинации. Со слов матерей регистрировались и такие данные, как проведение вакцинации каждому третьему ребенку на фоне диареи 21 (35%), каждому второму ребенку 36 (60%) на фоне гипертермии, и 48 (80%) случаев, ребенку у которого в анамнезе было зарегистрировано неврологическое заболевание. Полученные данные сведения от матерей, свидетельствует об

отсутствии тщательного медицинского осмотра ребенка перед вакцинацией, с одной стороны и низкого медицинского уровня у матерей с другой стороны.

Таким образом, неблагоприятные изменения у беременных, гестоз, преэклампсия, раннее излитие около плодных вод, патология родовой деятельности являются предпосылками формирования гипоксии плода, что в свою очередь, является фактором риска развития вторичных менингоэнцефалитов. Особенно отягощенный пренатальный и натальный анамнез отмечается в группе детей с ПВМ. Выше указанные еще раз доказывают, о тесной взаимосвязи нейро-эндокринной и иммунной системы в развитии поствакцинальных и постинфекционных вторичных менингоэнцефалитов у детей.

На рисунке 3.3. показаны данные об осложнениях после прививок различными видами вакцин. Обычно, до 1 года жизни детей вакцинируют АКДС. Результаты исследований показали, что у 80% детей поствакцинальные менингоэнцефалиты возникают после этой вакцины, а у детей 1-4 года в 20% случаев. По данным литературы осложнения возникают реже и от других вакцин, которые зависят от реактогенности вакцины, от индивидуальной непереносимости организма и от техники выполнения прививок. Из рисунка видно, что после Пента вакцины и других видов прививок, поствакцинальные осложнения возникают соответственно до 1 года 60% и 23%; 1-4 года 40% и 10%.

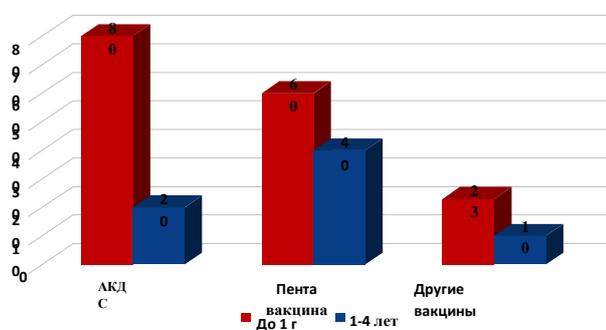


Рис.3.3. Зависимость поствакцинальных осложнений от вида вакцин

3.2. Клинико-неврологическая, лабораторная и инструментальная характеристика вторичных менингоэнцефалитов у детей

ПВМ отмечались у детей более младшего возраста, чем ПГМ (средний возраст $1,2 \pm 0,12$ и $3,8 \pm 1,2$ лет соответственно) ($p < 0,05$). Неблагоприятный преморбидный фон отмечался у 49 (81,7%) детей, при этом у 39 (77,5%) из них на первом году жизни таблица 3.3. и рис. 3.4.

Таблица 3.3.

Распределение неблагоприятных факторов преморбидного фона у обследуемых групп

№	Преморбидный фон	ПГМ n=35		ПВМ n=25	
		абс	%	абс	%
1.	Анемия	30	86	23	90
2.	Рахит	19	54	12	48
3.	Нарушение питания	22	63	17	70
4.	Лимфатико-гипопластический диатез	27	76	22	89
5.	Эксудативно-катаральный диатез	31	88	23	93

У обследуемых детей в обеих группах неблагоприятный преморбидный фон регистрировался в высоких цифрах. Анемия регистрировался 30 (86%) и 23 (90%) случаев у детей с ПГМ и ПВМ соответственно, который свидетельствовал на наличие влияние гипоксии на исход как инфекционного заболевания, так и последующий исход организма на вакцину. Такие состояния, как рахит и нарушение питания регистрировались 19 (54%) и 22 (63%) у детей с ПГМ и 12 (48%) и 17 (70%) у детей ПВМ соответственно. Эти два состояния указывают на тот факт, что нарушение как минерального обмена, так и процесса метаболизма

отрицательно влияют на исход течения инфекционного и поствакцинального периода. Отягощенный аллергический анамнез зарегистрированных у обследованных группах в примерах ЛГД и ЭКД 27 (76%) и 22 (89%) и 31 (88%) и 23 (93%) соответственно, свидетельствуют на наличие иммунодефицита и преобладание атопии у детей, который играет важную роль в формировании иммунного ответа организма на инфекцию. Как видно из диаграммы у детей с ПВМ на 2,8% чаще встречается отягощенный преморбидный фон. Наличие отягощенного преморбидного фона в свою очередь способствовало снижению общей реактивности и сенсibilизации организма.

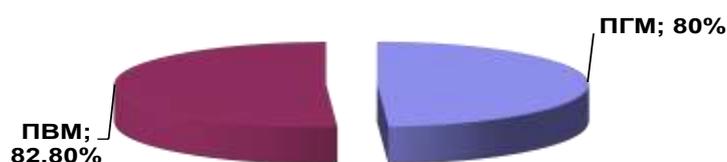


Рис. 3.4. Процентные соотношения частоты встречаемости неблагоприятного преморбидного фона у детей с вторичными менингоэнцефалитами

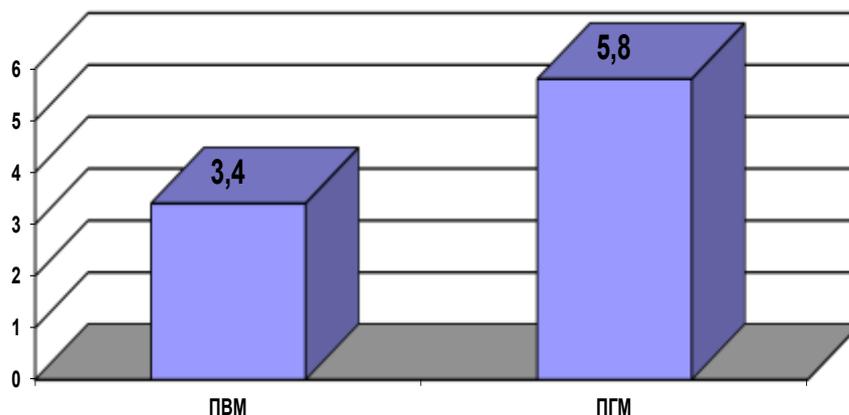


Рис. 3.5. Среднее число дней развития менингоэнцефалита среди обследованных детей

При анализе клинического течения во всех случаях при ПВМ отмечалось быстрое начало заболевания, тогда как при ПГМ отмечалось постепенное начало заболевания. Большинство детей при ПГМ поступили в стационар на 3-5 сутки - 27 (77,1%), свыше 5 суток - 8 (22,9%) детей. Причем при ПВМ в среднем клиника развилась в течение $3,4 \pm 0,2$ дней от получения вакцинации (рис. 3.4), тогда как при ПГМ в среднем на $5,8 \pm 0,6$ дней.

Нами были проанализировано процентное соотношение частоты встречаемости общеинфекционных, общемозговых и очаговых симптомов при вторичных менингоэнцефалитах, которое представлено в таблице 3.4.

**Процентное соотношение частоты встречаемости
общинфекционных, общемозговых и очаговых симптомов при
вторичных менингоэнцефалитах**

Клинические проявления	Вторичные менингоэнцефалиты			
	ПГМ (n=35)		ПВМ (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Общеинфекционные симптомы	29	82,9	18	72
Общемозговые симптомы	28	80	9	36
Очаговые симптомы	17	48,6	6	24

Как видно из представленных данных у детей с ПГМ наблюдалась наиболее высокая частота встречаемости общеинфекционных, общемозговых и очаговых симптомов, чем при ПВМ. Общемозговые симптомы, которые в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$) регистрировался у детей с ПГМ, что свидетельствуют о нейроинтоксикации организма. (Таблица 3.4).

Как видно из таблицы 3.5., общеинфекционные синдромы статистически достоверно ($p < 0,05$) на 2 и 4 раза преобладали у детей с ПГМ. Повышение температуры тела в 2,5 раза больше регистрировался у детей с ПГМ, составляя 28 (80%), против 8 (32%) у ПВМ. Астеновегетативный синдром в виде капризности, вялости, понижение аппетита, нарушение сна, раздражительности, понижение интереса к окружающим, регистрировался в 2 раза больше у детей с ПГМ, чем с ПВМ составляя 32 (91,4) и 11 (44%) соответственно. Общеинфекционные симптомы такие как, бледность и мраморность кожных покровов, свидетельствующие о спазме периферических сосудов на медиаторы воспаления, в 3,7 и 4,3 раза больше ($p < 0,05$) у детей с ПГМ, чем у детей с ПВМ, составляя 31 (88,6%) и 30 (85,7%) и 6 (24%) и 5 (20%) соответственно.

Таблица 3.5.

Общеинфекционные синдромы у обследуемых детей

Общеинфекционные симптомы	ПГМ (n=35)		ПВМ (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Повышение температуры тела	28	80	8	32
Астеновегетативный синдром	32	91,4	11	44
Бледность кожных покровов	31	88,6	6	24
Мраморность кожных покровов	30	85,7	5	20

Таблица 3.6.

Общемозговые симптомы у обследуемых детей

Общемозговые симптомы	ПГМ (n=35)		ПВМ (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Коматозное состояние	17	48,6	10	40
Головные боли	30	85,7	20	80
Приступы судорог	29	82,9	17	68
Менингеальные симптомы	20	57,1	12	48
Рвота	30	85,7	6	24

Как видно из таблицы 3.6. общемозговые симптомы статистически не отличались у детей сравниваемых групп, единственный симптом рвоты было в 3,6 раза больше у детей с ПГМ, который был связан наличием интоксикации организма и повышением внутричерепного давления и составил 30 (85,7%), против 6 (24%) у детей с ПВМ. В совокупности она была у обеих групп чаще многократной (три раза и более) - у 34 (56,9%) больных, двукратной - у 17 (28,3 %), однократной - у 9 (15,0%).

Каждый второй ребенок впал в кому, число которых составлял в обследуемых группах соответственно - 17 (48,6%) и 10 (40%). У

большинство обследуемых детей регистрировался головная боль, составляя 30 (85,7%) и 20 (80%) соответственно, свидетельствующий о наличие нейроинтоксикации организма, который больше у детей с ПГМ. У каждого второго больного регистрировались менингеальные симптомы, с большей частотой у детей с ПГМ, чем у детей с ПВМ, составляя 20 (57,1%) и 12 (48%) соответственно.

Продолжительность менингеального симптома у детей с ПГМ и ПВМ статистически значимо не различался, в среднем составив $3,2 \pm 0,1$ (3-5) дней против $3,4 \pm 0,1$ (3-5) дней соответственно ($p > 0,05$).

Одним из основных доминирующих синдромов при вторичных менингоэнцефалитах является судорожные припадки, который встречались у 76,7% детей из всех обследованных (60 больных). Приступы судорог регистрировались у детей обследуемых групп статистически достоверных цифрах ($p < 0,05$), составляя 29 (82,9%) и 17 (68%) соответственно. Но надо отметить тот факт, судороги резко отличались по типу. В общей сложности судороги при ПВМ регистрировались чаще 88%, против 77,1% при ПГМ, генерализованные судороги также больше регистрировались у детей с ПВМ, составляя 14 (56%) против 18 (51,4%) (табл. 3.7.). Судорожные припадки были однократными в 15 случаев (55,6%), и повторные в 20 случаев (74,1%) для обеих групп.

Таблица 3.7.

Частота встречаемости судорожного синдрома у детей с вторичными менингоэнцефалитами

Типы параксизмов	Вторичные менингоэнцефалиты			
	ПГМ (n=35)		ПВМ (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Генерализованные	18	51,4	14	56
Парциальные	9	25,7	8	32
Всего	27	77,1	22	88

Очаговая неврологическая симптоматика регистрировалась у всех детей с ПГМ, была достаточно разнообразной и стойкой, в динамике болезни имела тенденцию к обратному развитию, но у 91,4% (32 ребенка) детей сохранялась на момент выписки из стационара. У детей в раннем восстановительном периоде после перенесенного менингоэнцефалита наиболее часто развивались двигательные расстройства (паралич, парезы, гиперкинезы), речевые нарушения в виде сенсорных и моторных афазий, дизартрии, дисфагии (бульбарные нарушения) и др. Эти дефекты встречались наиболее часто и выражение при ПВМ.

Как видно, из таблицы 3.8. очаговая симптоматика у детей с ПГМ характеризовалась поражением корковых зон, проявляющиеся превалированием правостороннего гемипареза почти в 1,5 раза больше чем ПВМ, 15 (42,9%) против 7 (28%), тогда как у детей с ПВМ превалировали бульбарные нарушения в 1,8 раза больше чем ПГМ, составляя 14 (40%) и 18 (72%) соответственно.

Таблица 3.8.

Клинические проявления очаговой неврологической симптоматики у обследованных детей

Клинические проявления	Вторичные менингоэнцефалиты			
	ПГМ (n=35)		ПВМ (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Зрительные расстройства	35	100	25	100
Нистагм	20	57,1	19	76
Нарушения слуха	14	40	19	76
Бульбарные нарушения	14	40	18	72
Пирамидные нарушения				
-Правосторонний гемипарез	15	42,9	7	28
-Монопарез	9	25,7	10	40
-Тетрапарез	1	2,9	3	12
Гиперрефлексия сухожильных рефлексов	30	85,7	24	96
Патологические рефлекссы	32	91,4	25	100

Нарушение координации движения	35	100	24	96
Гиперкинезы	6	17,1	9	36
Нарушения чувствительности	19	54,3	12	48
Нарушение эмоциональной сферы	32	91,4	21	84
Задержка умственного развития	21	60,0	22	88

При исследовании биоэлектрической активности головного мозга у всех больных с ПГМ регистрировались патологические типы ЭЭГ: медленноволновой - у 19 (54,3%) больных, полиритмичный - у 10 (28,6%), десинхронный - у 4 (11,4%), дезорганизованный с преобладанием тета- и дельта-активности - у 2 (5,7%) обследованных детей.

Из них в 14,3% случаев отмечалась эпилептиформная активность локализованного характера, что совпадало с наличием судорог в начале заболевания.

В группе детей с ПВМ у 11 (44,0%) детей регистрировался дезорганизованный с преобладанием тета- и дельта-активности тип ЭЭГ и у 5 (20,0%) дезорганизованный с преобладанием альфа-активности, что значительно чаще по сравнению с ПГМ ($p < 0,05$). Также отмечались полиритмичный тип - у 4 (16,0%) детей, десинхронный - у 2 (8,0%), организованный - у 1 (4%) ребенка. При ПМВ не регистрировался медленноволновой тип ЭЭГ.

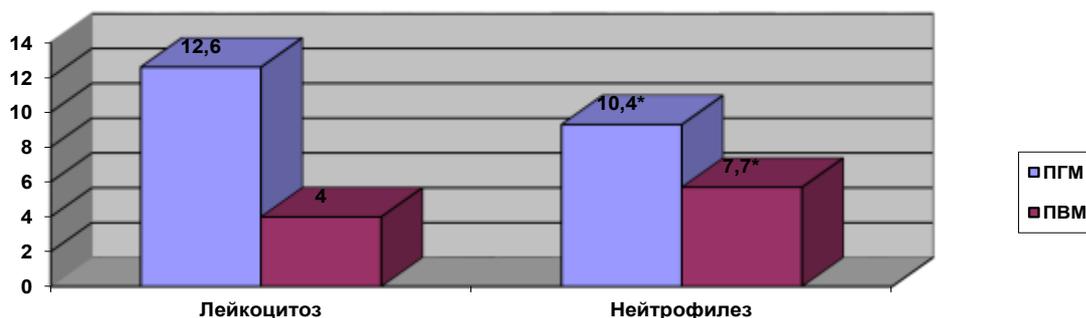
Изучение исходов ПВМ у детей после перенесенного заболевания показало, что в раннем восстановительном периоде (1-3 мес.) полное клиническое выздоровление с нормализацией ЭЭГ-показателей зарегистрировано только у 4 (11,4%) детей. У 31 (88,6%) выявлялись органические и функциональные нарушения нервной системы.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга у детей, перенесших ПГМ, показал, что в раннем восстановительном периоде у 3 (8,6%) человек регистрировался организованный тип ЭЭГ, параметры которого соответствовали возрастным нормам и у 5 (14,3%) детей

выявлялся дезорганизованный с преобладанием альфа-активности тип, причем двое из них считались здоровыми, а у троих отмечался церебрастенический синдром. Однако у 30 (85,7%) реконвалесцентов регистрировались нарушения биоэлектрической активности с преобладанием полиритмичного у 12 (34,3%) детей и дезорганизованного с преобладанием тета- и дельта-активности типов ЭЭГ у 11 (31,4%). Также регистрировались десинхронный - у 5 (14,3%), гиперсинхронный - у 3 (8,6%) детей, медленноволновой - у одного пациента (2,9%).

Характерной особенностью ПГМ является многообразие клинических проявлений. При этом наблюдались как изолированные формы вторичных менингоэнцефалитов - у 17 (48,6%) детей, так и комбинированные формы - у 18 (51,4%) с сопутствующим вовлечением в процесс других органов и систем. У 3 (8,6%) детей отмечалось вовлечение в патологический процесс двух и более указанных систем. В группе ПВМ комбинированные формы встречались реже - у 7 (28,0%) детей ($p < 0,05$).

В гемограмме детей с ПГМ характерным был лейкоцитоз $12,6 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и нейтрофилез $9,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Воспалительные изменения у них были статистически значимо более выраженными, чем при ПВМ, при котором встречалась лейкопения $4,0 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (Рис. 3.6.).



Примечание: * - $P < 0,05$

Рис. 3.6. Характерные показатели гемограммы у детей с вторичными менингоэнцефалитами

3.3. Иммунологические особенности раннего восстановительного периода вторичных менингоэнцефалитов у детей

Важнейшей задачей современной педиатрии является снижение уровня заболеваемости и смертности. Однако, несмотря на достигнутые успехи, уровень заболеваемости и смертности детей при различных инфекциях остается достаточно высоким. Лечение детей, инфицированных различными вирусами и бактериями, является сложной и во многом нерешенной задачей. Неблагоприятные исходы вирусных инфекций у детей обусловлены отсутствием их своевременной диагностики и адекватной терапии на догоспитальном этапе, формированием генерализованных форм заболеваний, а также отдаленных последствий.

Было обследовано 30 детей с вторичными менингоэнцефалитами в возрасте от 1 года до 4 лет. Результаты исследования детей с ПГМ и ПВМ при поступлении статистически не отличались между собой, поэтому их объединили в общую группу. Контрольную группу составили здоровые дети от 1 года до 4 лет (15). С целью изучения характерных особенностей раннего восстановительного периода у детей с вторичными менингоэнцефалитами (ВМЭ) нами были проанализированы данные детей с ПГМ (11) и с ПВМ (13). Во всех группах у детей была обследована периферическая кровь.

Состояние иммунной системы детей с вторичными менингоэнцефалитами в остром периоде

Результаты исследований показали, что у детей с ВМЭ при поступлении обнаружилось изменения некоторых параметров иммунной системы по сравнению с показателями контрольной группы (здоровых). На фоне лейкоцитоза и лимфоцитоза было выявлено, что в периферической крови у детей с ВМЭ относительное количество Т-лимфоцитов составило – $39,1 \pm 0,83\%$, что достоверно ниже контрольных значений – $61,1 \pm 1,47\%$

($P < 0,001$). Не достоверное повышение CD3 маркеров Т-лимфоцитов у детей больных в сравнении с данными контроля обнаружено при анализе их абсолютных значений – $1323,6 \pm 86,48$ клеток/мкл против $1233,8 \pm 93,70$ клеток/мкл ($P > 0,05$) (табл.3.9).

При изучении субпопуляционного состава лимфоидных клеток у обследованных нами детей были выявлены своеобразные изменения функциональной активности и перераспределение субпопуляций лимфоцитов.

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ВМЭ показал достоверное снижение числа CD4-клеток в среднем до $23,4 \pm 0,41\%$, что в 1,5 раза ниже контрольных значений ($P < 0,001$). Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к повышению, но не отличалось достоверно от контрольных значений. Известно, что именно CD4-лимфоциты играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций.

Таблица 3.9.

Показатели клеточного звена иммунитета.

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ВМЭ (n=30)
Лейкоциты, г/л	$5,5 \pm 0,29$	$7,4 \pm 0,31^*$
Лимфоциты, %	$36,6 \pm 1,29$	$45,2 \pm 0,93^*$
Лимфоциты, (абс)	$2025,0 \pm 154,08$	$3403,3 \pm 208,49^*$
CD3 ⁺ , %	$61,1 \pm 1,47$	$39,1 \pm 0,83^*$
CD3 ⁺ (абс)	$1233,8 \pm 93,70$	$1323,6 \pm 86,48$
CD4 ⁺ , %	$35,3 \pm 1,34$	$23,4 \pm 0,41^*$
CD4 ⁺ (абс)	$717,7 \pm 63,55$	$798,2 \pm 51,34$
CD8 ⁺ , %	$24,5 \pm 0,77$	$19,3 \pm 0,50^*$
CD8 ⁺ (абс)	$496,3 \pm 40,02$	$663,1 \pm 46,27^*$
CD16 ⁺ , %	$13,0 \pm 0,60$	$13,8 \pm 0,54$
CD16 ⁺ (абс)	$263,1 \pm 22,00$	$467,5 \pm 30,91^*$
ИРИ (CD4 ⁺ / CD8 ⁺)	$1,5 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,04^*$

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$)

Известно, что CD8-лимфоциты способны узнавать чужеродный антиген только вместе с собственными молекулами этого класса. Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило $24,5 \pm 0,77\%$, абсолютное количество – $496,3 \pm 40,02$ клеток/мкл. У детей с ВМЭ при поступлении относительное содержание CD8 - клеток снижалось, а их абсолютное количество достоверно повышалось по отношению показателей контрольной группы, составляя соответственно $19,3 \pm 0,50\%$ ($P < 0,001$) и $663,1 \pm 46,27$ клеток/мкл ($P < 0,05$).

Следовательно, при ВМЭ наблюдается более выраженное снижение относительного содержания Т-хелперов и менее выраженное снижение содержание Т-супрессоров, чем и объясняется снижение ($P < 0,01$) иммунорегуляторного индекса.

Естественные киллеры (ЕК) – лимфоциты, лишенные маркеров Т- и В-лимфоцитов и свойственных им антигенраспознающих рецепторов. При первичном контакте ЕК осуществляют быстрый цитолиз инфицированных вирусами клеток хозяина, являясь важными факторами противовирусной защиты, особенно на ранних этапах иммунопатологии. Количественное изучение относительного содержания ЕК показало, что у детей при поступлении в периферической крови содержание CD16 -лимфоцитов составляло $13,8 \pm 0,54\%$, что не отличается от контрольных значений – $13,0 \pm 0,60\%$. Изучение абсолютного содержания CD16-лимфоцитов при ВМЭ выявило достоверное повышение до $467,5 \pm 30,91$ клеток/мкл ($P < 0,001$) по сравнению с контрольными данными ($263,1 \pm 22,00$ клеток/мкл).

В ходе иммунного ответа В-лимфоциты (CD19) дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. В-лимфоциты могут развивать адекватный иммунный ответ только с помощью Т-хелперов.

Наши исследования показали, что в периферической крови у детей с ВМЭ при поступлении относительное содержание В-лимфоцитов

повышалось и достоверно отличалось от показателей контрольной группы, составляя в среднем $33,9 \pm 0,65\%$ ($P < 0,001$). Абсолютное значение данного показателя повышалось в среднем до $1156,4 \pm 73,07$ клеток/мкл, что в 2,3 раза выше контрольных значений ($P < 0,001$). (табл. 3.10.).

Таблица 3.10.

Показатели гуморального звена иммунитета

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ВМЭ (n=30)
CD19 ⁺ , %	25,0±1,26	33,9±0,65*
CD19 ⁺ (абс)	510,2±47,50	1156,4±73,07*
IgA, мг%	127,8±3,88	179,0±4,55*
IgM, мг%	134,7±7,42	154,4±3,89*
IgG, мг%	1154,0±37,68	1650,3±27,73*

Примечание: * - $P < 0,001$

Интегральным показателем функциональной активности В-лимфоцитов является содержание иммуноглобулинов основных классов (G, A, M). Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у здоровых детей дошкольного возраста показало, что уровень IgG составил $1154,0 \pm 37,68$ мг/%, а у детей с ВМЭ при поступлении наблюдалось достоверное повышение содержания IgG до $1650,3 \pm 27,73$ мг/% ($P < 0,001$).

У детей контрольной группы уровни IgA и IgM в сыворотке крови содержатся в пределах $127,8 \pm 3,88$ мг/% и $134,7 \pm 7,42$ мг/%, а у детей с ВМЭ при поступлении их содержание составило соответственно – $179,0 \pm 4,55$ мг/% ($p < 0,001$) и $156,5 \pm 5,31$ мг/% ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от показателей контроля.

Любая иммунологическая реакция в независимости от преобладания гуморального или клеточного ответа начинается с пролиферации. Одним из

критериев оценки пролиферативного процесса может быть увеличение или снижение количества лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD25) (табл.3.11.).

Таблица 3.11.

Показатели некоторых активационных маркеров иммунитета.

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ВМЭ (n=30)
CD25 ⁺ , %	26,5±0,80	32,0±0,58*
CD25 ⁺ (абс)	530,1±36,46	1083,2±64,41*
CD95 ⁺ , %	26,3±1,58	33,9±0,57*
CD95 ⁺ (абс)	523,1±39,76	1162,5±81,19*

Примечание: * - P<0,001

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25 показало, что у детей с ВМЭ при поступлении число этих клеток достоверно повышалось по сравнению с контрольной группой. Так, количество CD25-лимфоцитов в контрольной группе составило в среднем 26,5±0,80%, а в основной группе – 32,0±0,58% (P<0,001). Абсолютные значения этих клеток повышались в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

В настоящее время кроме пассивной гибели клеток выделяется их активное саморазрушение – контролируемый организмом процесс, направленный на поддержание гомеостаза – апоптоз. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах, тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. По мнению некоторых авторов, апоптоз

играет двойную роль: положи-тельную – самоубийство клеток приводит к гибели антигена, и отрицательную – самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток. В наших исследованиях при ВМЭ наблюдалось повышение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) соответственно до $33,9 \pm 0,57\%$ ($P < 0,001$) и $1162,5 \pm 81,19$ клеток/мкл ($P < 0,001$) при контроле $26,3 \pm 1,58\%$ и $523,1 \pm 39,79$ клеток/мкл.

Нами было проведено исследование уровней некоторых цитокинов. Цитокины - это гуморальные белковые продукты, которые вырабатываются клетками тканей организма и клетками иммунной системы.

IL-1 β – это важный медиатор, который является одним из наиболее универсальных регуляторов иммунитета и воспалительных реакций с широким спектром биологических эффектов, включающих пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, антителообразование, индукцию синтеза других цитокинов и т.п. У детей с ВМЭ при поступлении уровень продукции IL-1 β был достоверно повышен (в 22,3 раза) по сравнению со здоровыми детьми ($330,0 \pm 9,99$ пг/мл против $14,8 \pm 0,74$ пг/мл, $P < 0,001$) (табл.3.12).

Таблица 3.12.

Концентрации некоторых цитокинов иммунитета.

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ВМЭ (n=30)
IL-1 β пг/мл	$14,8 \pm 0,74$	$330,0 \pm 9,99^*$
IL-4 пг/мл	$18,0 \pm 1,02$	$170,0 \pm 5,40^*$

Примечание: * - $P < 0,001$

Активация специфического иммунного ответа опосредуется рядом цитокинов (IL-2, IL-4 и др.), регулирующих рост и дифференцировку лимфоцитов и способствующих этой фазе иммунного ответа. Из них IL-4 обладает широким спектром биологического действия. Наиболее

известными являются угнетение воспалительного ответа и усиление гуморального иммунитета, угнетение моноцитарно-макрофагальной системы через блокирование активирующих влияний γ -IFN. IL-4 также способствует угнетению активности ЕК, макрофагов и активации Т-супрессоров.

У практически здоровых детей уровень IL-4 составляет в среднем $18,0 \pm 1,02$ пг/мл, а у детей с ВМЭ при поступлении наблюдается повышение (в 9,4 раза) его уровня до $170,0 \pm 5,40$ пг/мл, что достоверно выше, чем в контроле ($P < 0,001$).

Таким образом, у детей с ВМЭ при остром периоде обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей. На фоне лейко- и лимфоцитоза выявлено достоверное снижение общего количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и ИРИ, повышение числа CD19, CD25 и CD95 клеток, уровня IgA, IgM, IgG. Отмечается тенденция к повышению количества CD16 клеток. Уровни цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 повышаются соответственно в 22,3 и 9,4 раза.

Состояние иммунной системы детей с вторичными менингоэнцефалитами в раннем восстановительном периоде

В данном разделе исследования сравнивали показатели иммунной системы здоровых детей и детей больных ВМЭ (постгриппозный и поствакцинальный) в раннем восстановительном периоде.

Результаты исследований показали, что в периферической крови детей ПГМ и ПВМ на фоне нормальных количеств лейкоцитов и лимфоцитов было выявлено достоверное снижение относительного количества Т-лимфоцитов соответственно до $52,3 \pm 1,41\%$ и $50,9 \pm 1,16\%$ по отношению к контрольным значениям – $61,1 \pm 1,47\%$ ($P < 0,001$). Не достоверное изменение CD3 маркеров Т-лимфоцитов обнаружено и при анализе их абсолютных значений, составляющих соответственно

1316,4±184,47 клеток/мкл и 1161,1±102,52 клеток/мкл против 1233,8±93,70 клеток/мкл в контроле (P>0,05).

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ПГМ в раннем восстановительном периоде показало повышение их числа по сравнению с результатами острого периода. Выявлено, что относительные показатели CD4-клеток (27,8±0,74%, P<0,5) еще остаются достоверно сниженными по отношению к контрольным значениям. Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к снижению, но не отличалось достоверно от контрольных значений (табл.3.13).

Таблица 3.13.

Показатели клеточного звена иммунитета.

Иммунологические показатели	Острый период (n=30)	Ранний восстановительный период	
		ПГМ (n=11)	ПВМ (n=13)
Лейкоциты, г/л	7,4±0,31	6,4±0,44*	6,1±0,32*
Лимфоциты, %	45,2±0,93	36,8±1,37*	36,4±1,00*
Лимфоциты, (абс)	3403,3±208,49	2435,8±278,56*	2255,5±164,03*
CD3 ⁺ , %	39,1±0,83	52,3±1,41*	50,9±1,16*
CD3 ⁺ (абс)	1323,6±86,48	1316,4±184,47	1161,1±102,59*
CD4 ⁺ , %	23,4±0,41	27,8±0,74*	26,7±1,60*
CD4 ⁺ (абс)	798,2±51,34	699,0±96,46	623,5±77,60
CD8 ⁺ , %	19,3±0,50	21,7±0,67*	20,4±0,59*
CD8 ⁺ (абс)	663,1±46,27	548,5±78,05*	464,9±42,93*
CD16 ⁺ , %	13,8±0,54	15,2±0,54*	16,6±0,78*
CD16 ⁺ (абс)	467,5±30,91	386,7±55,77*	384,3±42,78*
ИРИ (CD4 ⁺ / CD8 ⁺)	1,2±0,04	1,3±0,02	1,3±0,05

Примечание: * - P<0,05

Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило $24,5 \pm 0,77\%$, абсолютное количество – $496,3 \pm 40,02$ клеток/мкл. У детей при ПГ ВМЭ после лечения содержание CD8-клеток достоверно повышалось, но оставалось достоверно ниже контрольных значений, а их абсолютные значения не отличались от показателей контрольной группы, составляя соответственно $27,8 \pm 0,74\%$ и $699,0 \pm 96,46$ клеток/мкл.

При ПВМ после лечения выявлено достоверное повышение ($26,7 \pm 1,60\%$, $P < 0,05$) сниженного относительного ($23,4 \pm 0,41\%$, $P < 0,05$) количества и незначительная тенденция к снижению абсолютного числа ($623,5 \pm 77,60$ клеток/мкл, $P > 0,05$) CD4-клеток у больных при соответствующих контрольных ($35,3 \pm 1,34\%$ и $717,7 \pm 63,55$ клеток/мкл) показателей. Выявлена тенденция к повышению относительного числа Т-супрессорных цитотоксических (CD8) клеток до $20,4 \pm 0,59\%$, ($P > 0,05$). Абсолютные же количества этих клеток оставались в пределах контрольных значений. Следовательно, при снижении относительного содержания Т-хелперов содержание Т-супрессоров не изменяется, чем и объясняется снижение иммунорегуляторного индекса.

Изучение относительного содержания ЕК клеток показало, что в периферической крови детей при ПГМ и ПВМ в раннем восстановительном периоде число CD16-лимфоцитов составляло соответственно $15,2 \pm 0,54\%$ ($P < 0,05$) и $16,6 \pm 0,78\%$ ($P < 0,05$), что достоверно выше контрольных значений – $13,0 \pm 0,60\%$. При этом их абсолютное содержание было в пределах контрольных значений ($P > 0,05$).

Наши исследования показали, что в периферической крови у детей при ПГМ и ПВМ в раннем восстановительном периоде относительное содержание В-лимфоцитов снижалось до контрольных значений, достоверно отличаясь от показателей до лечения ($33,9 \pm 0,65\%$), и составляло в среднем $25,4 \pm 1,29\%$ ($P < 0,001$) и $26,5 \pm 0,59\%$ ($P < 0,001$).

Абсолютные значения данного показателя при ПГМ и ПВМ достоверно снижались по отношению значений в остром периоде ($1156,4 \pm 73,07$ клеток/мкл, $P < 0,001$), но не отличались от контрольных показателей и определялись соответственно в пределах $655,1 \pm 105,69$ клеток/мкл и $599,5 \pm 45,10$ клеток/мкл при контроле $481,0 \pm 49,27$ клеток/мкл.

У детей контрольной группы уровни IgA, IgM и IgG в сыворотке крови содержатся в пределах $127,8 \pm 3,88$ мг/%, $134,7 \pm 7,42$ мг/% и $1154,0 \pm 37,68$ мг/%. Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ПГМ и ПВМ в раннем восстановительном периоде показало, что уровни IgA ($148,1 \pm 3,86$ мг/% и $156,2 \pm 2,64$ мг/%) и IgG ($1330,0 \pm 41,94$ мг/% и $11425,5 \pm 31,81$ мг/%) достоверно снижались по отношению в остром периоде ($179,0 \pm 4,55$ мг/% и $1650,3 \pm 27,73$ мг/%), а уровень IgM оставался в пределах уровня острого периода. Все эти данные достоверно отличались от показателей контроля (табл.3.14.).

Таблица 3.14.

Показатели гуморального звена иммунитета

Иммунологические показатели	В остром периоде (n=30)	ПГМ в раннем восстановительном периоде (n=11)	ПВМ в раннем восстановительном периоде (n=13)
CD19 ⁺ , %	$33,9 \pm 0,65$	$25,4 \pm 1,29^*$	$26,5 \pm 0,59$
CD19 ⁺ (abc)	$1156,4 \pm 73,07$	$655,1 \pm 105,69$	$599,5 \pm 45,10$
IgA, мг%	$179,0 \pm 4,55$	$148,1 \pm 3,86$	$156,2 \pm 3,64$
IgM, мг%	$154,4 \pm 3,89$	$152,2 \pm 3,26$	$160,9 \pm 4,20$
IgG, мг%	$1650,3 \pm 27,73$	$1330,0 \pm 41,94$	$1425,5 \pm 31,81$

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25 показало, что у детей при ПГМ и ПВМ в остром периоде число относительных и абсолютных ($32,0 \pm 0,58\%$ и $1083,2 \pm 64,41$ клеток/мл,

$P < 0,001$) показателями этих клеток достоверно повышалось по сравнению с показателем контрольной группы ($26,5 \pm 0,80\%$ и $530,1 \pm 36,46$ клеток/мкл). В раннем восстановительном периоде эти показатели достоверно снижались (при ПГМ – до $28,5 \pm 0,70\%$ и $688,6 \pm 74,14$ клеток/мкл, $P < 0,001$; при ПВМ – до $29,3 \pm 0,94\%$ и $657,3 \pm 46,62$ клеток/мкл, $P < 0,001$), но оставались выше контрольных значений. В наших исследованиях при ВМЭ наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) по отношению показателей в остром периоде ($P < 0,001$). В раннем восстановительном периоде эти показатели статистически не отличались от контрольных значений ($P < 0,05$) (табл. 3.15.).

Таблица 3.15.

Показатели некоторых активационных маркеров иммунитета.

Иммунологические показатели	В остром периоде (n=30)	ПГМ в раннем восстановительном периоде (n=11)	ПВМ в раннем восстановительном периоде (n=13)
CD25 ⁺ , %	32,0±0,58	28,5±0,70*	29,3±0,94
CD25 ⁺ (абс)	1083,2±64,41	688,6±74,14*	657,3±46,62*
CD95 ⁺ , %	33,9±0,57	27,2±0,53*	26,0±0,93*
CD95 ⁺ (абс)	1162,5±81,19	662,7±79,07*	596,4±59,30*

Примечание: * - $P < 0,05$

Таблица 3.16.

Концентрации некоторых цитокинов иммунитета

Иммунологические показатели	В остром периоде (n=30)	ПГМ в раннем восстановительном периоде (n=11)	ПВМ в раннем восстановительном периоде (n=13)
IL-1 β пг/мл	330,0±9,99	89,6±4,10*	110,0±5,22*
IL-4 пг/мл	170,0±5,40	48,5±3,55*	76,4±2,95*

Примечание: $P < 0,05$

Нами было проведено исследование уровней некоторых цитокинов. В ходе лечения концентрации IL-1 β (при ПГМ – в 3,7 раза, при ПВМ – в 3 раза) и ИЛ-4 (при ПГМ – в 3,5 раза, при ПВМ – в 2,2 раза) достоверно снижались по отношению показателей в остром периоде. Но у детей при ПГМ и ПВМ в раннем восстановительном периоде уровни продукции IL-1 β (в 6,1 и 7,4 раза соответственно) и ИЛ-4 (в 2,1 и 4,2 раза соответственно) еще оставались достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми (14,8 \pm 0,74 пг/мл и 18,0 \pm 1,02 пг/мл, P<0,001) (табл.3.16).

Выводы к главе III

Таким образом, на основании тщательного анализа жалоб, анамнестических, клинико-неврологических, лабораторных, инструментальных и иммунологических данных можно построить ряд выводов:

1. Сопоставление анамнестических данных у больных с ПГМ и ПВМ показал, что как постгриппозные, так и поствакцинальные менингоэнцефалиты развиваются на более неблагоприятном перинатальном фоне, которые и являются предпосылкой развития постинфекционных и поствакцинальных осложнений.
2. Ранний восстановительный период вторичных менингоэнцефалитов характеризуется полиморфизмом очаговой неврологической симптоматики.
3. Исследование биоэлектрической активности головного мозга при вторичных менингоэнцефалитах у всех больных выявляют патологические типы ЭЭГ: медленноволновой, полиритмичный, десинхронный, дезорганизованный по тета- и дельта-активности. Ранним признаком церебральной дисфункции, свидетельствующим о выраженном нарушении метаболизма нейронов, является наличие на

- ЭЭГ диффузной генерализованной высокоамплитудной дельта- и тета-активности (81,6%, $p < 0,05$), рефрактерной к функциональным нагрузкам.
4. У детей с ВМЭ при остром периоде обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей. На фоне лейко- и лимфоцитоза выявлено достоверное снижение общего количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и ИРИ, повышение числа CD19, CD25 и CD95 клеток, уровня IgA, IgM, IgG. Отмечается тенденция к повышению количества CD16 клеток. Уровни цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 повышаются соответственно в 22,3 и 9,4 раза.
 5. В раннем восстановительном периоде у детей с ПГМ и ПВМ обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями больных в остром периоде и здоровых детей. В раннем восстановительном периоде выявлено достоверное повышение общего количества CD3, CD4, CD8 и CD16 лимфоцитов и снижение числа CD19, CD25 и CD95 клеток; уровни IgA и IgG снижаются. Концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 снижаются соответственно в 3-3,7 раза и 2,2-3,5 раза по отношению показателей больных в остром периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингоэнцефалит – тяжелое заболевание головного мозга и оболочек мозга. Может быть осложнением энцефалита и менингита. В любом случае такое осложнение является серьезной патологией, усугубляет течение заболевания, имеет неблагоприятный прогноз с возможным летальным исходом, остаточным неврологическим дефицитом. Выраженность остаточных явлений зависит от степени поражения центральной нервной системы. Обычно различают первичную и вторичную.

В сложном каскаде клеточного иммунного взаимодействия в настоящее время особое место отводят цитокинам (Серов В.В., Апросина З.Г., 2004). Они играют ключевую роль во взаимодействии между нервной и иммунной системами.

На основании вышеизложенного целью данной работы является изучение особенности клинико-неврологических проявлений и механизмы иммунологических (клеточно-гуморальных и иммуноцитоклиновых) нарушений у детей вторичными менингоэнцефалитами.

В основу исследования были положены данные обследования 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, находившихся на лечении 1-ГКДБ города Ташкента и в клинике ТашПМИ неврологическом отделении в период с 2013 по 2014 год по поводу вторичных менингоэнцефалитов.

Диагноз устанавливали на основании результатов клинико-неврологического, нейрофизиологического (ЭЭГ) и иммунологического исследований.

Анализ акушерского и соматического анамнеза показал, что при вторичных менингоэнцефалитах дети были рождены в основном от 2 и последующих беременностей (77,1% и 92% соответственно ПВМ и ПГМ). Это указывает на то, что с увеличением количества беременности и возраста

матери риск формирования вторичных менингоэнцефалитов у детей повышается.

Длительный безводный период у детей с ПВМ регистрировался 16% случаев, у ПГМ – 11,4%, который приводит к нарушению мозгового кровообращения у плода, и в дальнейшем гипоксии. Роды с Кесаревым сечением регистрировался 20% случаев, против 11,4% соответственно, который тоже в свою очередь является стрессом для нервно-гуморальной и иммунной системы ребенка. Наложение акушерских щипцов во время родов на 2,8 раз превалировало у детей с ПВМ, регистрируясь 8% против 2,9% у ПГМ ($P < 0,05$). Вакуум экстракция и применение ручного пособия во время родов, которые также, в свою очередь отрицательно воздействуют на мозговое кровообращение плода, в обследуемых группах регистрировался соответственно 12% и 5,7% (вакуум экстракция); 8% и 2,9% (ручное пособие). Физиологические роды в обследуемых группах детей с ПГМ в 1,9 раза больше, чем у детей с ПВМ, составляя 66,8% и 36% соответственно.

Со слов матерей регистрировались и такие данные, как проведение вакцинации каждому третьему ребенку на фоне диареи 21 (35%), каждому второму ребенку 36 (60%) на фоне гипертермии, и 48 (80%) случаев, ребенку у которого в анамнезе было зарегистрировано неврологическое заболевание. Полученные данные сведения от матерей, свидетельствует об отсутствии тщательного медицинского осмотра ребенка перед вакцинацией, с одной стороны и низкого медицинского уровня у матерей с другой стороны.

Таким образом, неблагоприятные изменения у беременных, гестоз, преэклампсия, раннее излитие около плодных вод, патология родовой деятельности являются предпосылками формирования гипоксии плода, что в свою очередь, является фактором риска развития вторичных менингоэнцефалитов. Особенно отягощенный пренатальный и натальный анамнез отмечается в группе детей с ПВМ. Выше указанные еще раз

доказывают, о тесной взаимосвязи нейро-эндокринной и иммунной системы в развитии поствакцинальных и постинфекционных вторичных менингоэнцефалитов у детей.

У детей с ПГМ наблюдалась наиболее высокая частота встречаемости общеинфекционных, общемозговых и очаговых симптомов, чем при ПВМ. Общемозговые симптомы, которые в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$) регистрировались у детей с ПГМ, что свидетельствуют о нейроинтоксикации организма.

Одним из основных доминирующих синдромов при вторичных менингоэнцефалитах является судорожные припадки, который встречались у 76,7% детей из всех обследованных (60 больных). Приступы судорог регистрировались у детей обследуемых групп статистически достоверных цифрах ($p < 0,05$), составляя 29 (82,9%) и 17 (68%) соответственно.

Изучение исходов ПВМ у детей после перенесенного заболевания показало, что в раннем восстановительном периоде (1-3 мес.) полное клиническое выздоровление с нормализацией ЭЭГ-показателей зарегистрировано только у 4 (11,4%) детей. У 31 (88,6%) выявлялись органические и функциональные нарушения нервной системы.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга у детей, перенесших ПГМ, показал, что в раннем восстановительном периоде у 3 (8,6%) человек регистрировался организованный тип ЭЭГ, параметры которого соответствовали возрастным нормам и у 5 (14,3%) детей выявлялся дезорганизованный с преобладанием альфа-активности тип, причем двое из них считались здоровыми, а у троих отмечался церебрастенический синдром. Однако у 30 (85,7%) реконвалесцентов регистрировались нарушения биоэлектрической активности с преобладанием полиритмичного у 12 (34,3%) детей и дезорганизованного с преобладанием тета- и дельта-активности типов ЭЭГ у 11 (31,4%). Также регистрировались десинхронный - у 5 (14,3%), гиперсинхронный - у 3

(8,6%) детей, медленноволновой - у одного пациента (2,9%).

На фоне лейкоцитоза и лимфоцитоза было выявлено, что в периферической крови у детей с ВМЭ относительное количество Т-лимфоцитов составило – $39,1 \pm 0,83\%$, что достоверно ниже контрольных значений – $61,1 \pm 1,47\%$ ($P < 0,001$). Не достоверное повышение CD3 маркеров Т-лимфоцитов у детей больных в сравнении с данными контроля обнаружено при анализе их абсолютных значений – $1323,6 \pm 86,48$ клеток/мкл против $1233,8 \pm 93,70$ клеток/мкл ($P > 0,05$).

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ВМЭ показал достоверное снижение числа CD4-клеток в среднем до $23,4 \pm 0,41\%$, что в 1,5 раза ниже контрольных значений ($P < 0,001$). Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к повышению, но не отличалось достоверно от контрольных значений. Известно, что именно CD4-лимфоциты играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций.

Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило $24,5 \pm 0,77\%$, абсолютное количество – $496,3 \pm 40,02$ клеток/мкл. У детей с ВМЭ при поступлении относительное содержание CD8 - клеток снижалось, а их абсолютное количество достоверно повышалось по отношению показателей контрольной группы, составляя соответственно $19,3 \pm 0,50\%$ ($P < 0,001$) и $663,1 \pm 46,27$ клеток/мкл ($P < 0,05$).

Количественное изучение относительного содержания ЕК показало, что у детей при поступлении в периферической крови содержание CD16 - лимфоцитов составляло $13,8 \pm 0,54\%$, что не отличается от контрольных значений – $13,0 \pm 0,60\%$. Изучение абсолютного содержания CD16-лимфоцитов при ВМЭ выявило достоверное повышение до $467,5 \pm 30,91$ клеток/мкл ($P < 0,001$) по сравнению с контрольными данными ($263,1 \pm 22,00$ клеток/мкл).

Интегральным показателем функциональной активности В-лимфоцитов является содержание иммуноглобулинов основных классов (G, A, M). Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у здоровых детей дошкольного возраста показало, что уровень IgG составил $1154,0 \pm 37,68$ мг/%, а у детей с ВМЭ при поступлении наблюдалось достоверное повышение содержания IgG до $1650,3 \pm 27,73$ мг/% ($P < 0,001$).

У детей контрольной группы уровни IgA и IgM в сыворотке крови содержатся в пределах $127,8 \pm 3,88$ мг/% и $134,7 \pm 7,42$ мг/%, а у детей с ВМЭ при поступлении их содержание составило соответственно – $179,0 \pm 4,55$ мг/% ($p < 0,001$) и $156,5 \pm 5,31$ мг/% ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от показателей контроля.

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25 показало, что у детей с ВМЭ при поступлении число этих клеток достоверно повышалось по сравнению с контрольной группой. Так, количество CD25-лимфоцитов в контрольной группе составило в среднем $26,5 \pm 0,80\%$, а в основной группе – $32,0 \pm 0,58\%$ ($P < 0,001$). Абсолютные значения этих клеток повышались в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

В наших исследованиях при ВМЭ наблюдалось повышение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) соответственно до $33,9 \pm 0,57\%$ ($P < 0,001$) и $1162,5 \pm 81,19$ клеток/мкл ($P < 0,001$) при контроле $26,3 \pm 1,58\%$ и $523,1 \pm 39,79$ клеток/мкл.

У детей с ВМЭ при поступлении уровень продукции IL-1 β был достоверно повышен (в 22,3 раза) по сравнению со здоровыми детьми ($330,0 \pm 9,99$ пг/мл против $14,8 \pm 0,74$ пг/мл, $P < 0,001$).

У практически здоровых детей уровень IL-4 составляет в среднем $18,0 \pm 1,02$ пг/мл, а у детей с ВМЭ при поступлении наблюдается повышение (в 9,4 раза) его уровня до $170,0 \pm 5,40$ пг/мл, что достоверно выше, чем в контроле ($P < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Сопоставление анамнестических данных у больных с ПГМ и ПВМ показал, что как постгриппозные, так и поствакцинальные менингоэнцефалиты развиваются на более неблагоприятном перинатальном фоне, которые и являются предпосылкой развития постинфекционных и поствакцинальных осложнений.

2. Ранний восстановительный период вторичных менингоэнцефалитов характеризуется полиморфизмом очаговой неврологической симптоматики. Исследование биоэлектрической активности головного мозга при вторичных менингоэнцефалитах у всех больных выявляют патологические типы ЭЭГ: медленноволновой, полиритмичный, десинхронный, дезорганизованный по тета- и дельта-активности. Ранним признаком церебральной дисфункции, свидетельствующим о выраженном нарушении метаболизма нейронов, является наличие на ЭЭГ диффузной генерализованной высокоамплитудной дельта- и тета-активности (81,6%, $p < 0,05$), рефрактерной к функциональным нагрузкам.

3. У детей с ВМЭ при остром периоде обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей. На фоне лейко- и лимфоцитоза выявлено достоверное снижение общего количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и ИРИ, повышение числа CD19, CD25 и CD95 клеток, уровня IgA, IgM, IgG. Отмечается тенденция к повышению количества CD16 клеток. Уровни цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 повышаются соответственно в 22,3 и 9,4 раза.

4. В раннем восстановительном периоде у детей с ПГМ и ПВМ обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями больных в остром периоде и здоровых детей. В раннем восстановительном периоде выявлено достоверное повышение

общего количества CD3, CD4, CD8 и CD16 лимфоцитов и снижение числа CD19, CD25 и CD95 клеток; уровни IgA и IgG снижаются. Концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 снижаются соответственно в 3-3,7 раза и 2,2-3,5 раза по отношению показателей больных в остром периоде.

5. Снижение концентрации цитокинов иммунной системы, является хорошим прогностическим критерием выздоровления ВМЭ у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В остром периоде ВМЭ необходимо проведение ЭЭГ-обследования с целью диагностики ранней церебральной дисфункции.

2. Динамическое ЭЭГ-исследование позволяет проводить контроль за течением раннего восстановительного периода и способствует своевременности коррекции лечения.

3. Диспансерное наблюдение детей, перенесших ВМЭ, необходимо осуществлять с учетом клинико-электроэнцефалографического восстановления с кратностью один раз в квартал на первом году наблюдения, затем не менее двух раз в год в течение всего периода наблюдения.

4. Рекомендуется иммунологическое исследование, особенно цитокиновый профиль, для оценки иммунологической реактивности организма детей и прогноза ВМЭ. Динамическое наблюдение за иммунным статусом больных позволит своевременно проведению иммунокорректирующей терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Современные представления о нейроинфекциях и клинико-нейроиммунологических особенностях вторичных менингоэнце-фалитов (обзор) / Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2014. №3, Т.1, - С.67-74.
2. Статья. Иммунологические особенности раннего восстановительного периода вторичного менингоэнцефалита у детей. / Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2015. №2, -С.87-91.
3. Тезис. Некоторые показатели иммунитета у детей с поствакцинальным вторичным менингоэнцефалитом. / Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2013. Спецвыпуск, -С.160.
4. Тезис. Цитокиновый профиль у детей с поствакцинальным вторичным менингоэнцефалитом. /Сборник мат. Респ.научно-прак.конф. «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». Бухара.08.11.2013. –С.83-84.
5. Тезис. Динамика изменений про- и противовоспалительных цитокинов у детей с вторичным менингоэнце-фалитом./ Мат. VII съезда педиатров Узбекистана, сборник тезисов. Ташкент 2014, - С.49.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения президента Республики Узбекистан И.А. Каримова

1. Встреча с участниками международной конференция «Подготовка образованного и интеллектуально развитого поколения – как важнейшее условие устойчивого развития и модернизации страны», организованная по инициативе Президента Ислама Каримова. - Ташкент 17.02.2012
2. Встреча с участниками международной научно-практической конференции «Здоровое поколение – будущее нации», посвященной 20-летию образования фонда «Соғлом авлод учун» - Ташкент, 24.04.2013
3. Доклад И.А. Каримова, посвященный к 21-годовщине конституции Республики Узбекистан // Учитель Узбекистана. – 2013. - №50. – С. 6.

Основная литература

4. Александровский А.В. Роль иммунологических сдвигов в патогенезе герпетической инфекции. / А.В. Александровский, Н.И. Кудашов // Материалы II Российского форума «Мать и дитя». М., 2000. - С. 339-341.
5. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А.А. Ярилин, М.Ф. Никонова, А.А. Ярилина и др. // Медицинская иммунология. 2000. - Т. 2, № 1. - С. 7-16.
6. Ахмедова С.А. Факторы риска развития менингитов грибковой этиологии у доношенных и недоношенных детей / С.А. Ахмедова, Г.Н. Буслаева, Г.А. Самсыгина // Педиатрия. -2001. -№1. С. 96.
- 7.Адо А.Д. О взаимодействии нервной и иммунокомпетентной систем. //

Вестник РАМН.-1993. - №7.-С.48-51.

8.Антипина Ю.В. Роль иммунологических и биохимических показателей в патогенезе геморрагического инсульта: Дисс.канд. мед. наук. М.- 2003. - С.145.

9.Бадалян Л.О. Невропатология: Учебник для студ. дефектол. высш. пед. учеб. заведений. - М.:2003. –С.57-69.

10.Березин В.Ф. Специфические белки нервной ткани. Киев 1990.- С.35-38.

Дополнительная литература

11. Беляков В.Д. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / В.Д. Беляков, Т.А. Семененко, М.Х. Шрага М.: Медицина, 2001. - 264 е.: ил.

12. Биглхол Р. Основы эпидемиологии / Р. Биглхол, Р. Бонита, Т. Къэльстрем. — Женева: ВОЗ, 1994.-259 с.

13. Бутюгов А.А. Взаимодействие реактантов острой фазы воспаления и цитокинов с бактериальными токсинами: Автореф. дис. .канд. мед. наук / А.А. Бутюгов. СПб., 1998. - 22 с.

14.Боброва В.И., Никифоров С.Н. Оксигенотерапия при острых поражениях головного мозга и ее значение на догоспитальном этапе. Медицина неотложных состояний, 2007, 4(11): -С 58-61.

15.Верещагин Н., Пирадов М. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. Медицина неотложных состояний, (2007) 2(9): -С 92-97.

16.Виберс Д.О., Фейгин В.Д., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. / Пер. с англ. - М., 1999.

17.Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. Фолиант, Санкт-Петербург, (2002) 397 с.

18.Виничук С.М. Новые возможности патогенетической коррекции

ишемических повреждений ткани головного мозга: взгляд на проблему. Укр. мед. часопис, 2009, 2(70):-С 5-9.

19. Вихляева Е.М. Элементы доказательной медицины в развитии профилактического направления современной перинатологии // Акушерство и гинекология. 2009. — №3. - С.3-5.

20. Воробьева Н.А. Антитела изотопов IgG и IgE к основному белку миелина при демиелинизирующих заболеваниях: Дисс.канд. мед. наук. - 1998. - С.192.

21. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. Киев: Наукова думка, 1998.-С. 38-67.

22. Володин Н.Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева // Педиатрия. 2001.- №4.-С.4-8.

23. Выдумкина С.П. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп / С.П. Выдумкина, Л.А. Зазимко, А.В. Кузенкова // Вопр. вирусологии. 1999. - № 4. - С. 19-20.

24. Гаврилов Л.Ф., Татаринцов В.Г. Анатомия: Учебник. - М.:2001

25. Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. - М., 1974.

26. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений мозга. М: Медицина 1994.

27. Ганнушкина И.В. Патоморфологические механизмы нарушения мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - №1. - С.14-18.

28. Ганнушкина И.В., Александров В.Г., Зарецкая И.Х. Состояние аутоаллергии и нервной ткани и так называемый воспалительный синдром при нарушении мозгового кровообращения. / Материалы симпозиума, посвященного патогенезу приходящих ишемий и инфарктов мозга. - М., 1968, С.73.

29. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. Участие антител к ДНК в механизмах ишемического повреждения головного мозга. // Журн. неврол. и психиатр, им. С.С. Корсакова. „Инсульт“, - приложение к журналу, 2001. - Вып. 4. - С.45-48.
30. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В.. Иммунопатология травматической болезни головного мозга.// Ульяновск, 1996., С. 528.
31. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер с англ.-М., Практика, 1998. 459 с.
32. Горбенко О.М. Принципы формирования нормативных показателей гуморального звена иммунной системы / О.М. Горбенко, Л.А. Трунова // Бюллетень СО РАМН. 1992. - №4. - С.132-135.
33. Гордиенко С. П. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей / С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова; Под ред. В. И. Покровского. М., 1994.-308 с.
34. Гриноу А. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. / А. Гриноу, Д. Осборн. М.: Медицина, 2000. - 288 с.
35. Гришаев М.П. Цитомегаловирусная инфекция и ее лабораторная диагностика // Новости «Вектор-Бест». 1998. - № 2. - С. 6-8.
36. Деконенко Е.П. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса / Е.П. Деконенко, М.А. Лобов, Ж.Р. Идрисова // Неврологический журнал. -2009, №4. С.46-52.
37. Далматов В.В. Вопросы методологии и организации эпидемиологического надзора за инфекциями /В.В. Далматов, А.А. Матущенко // Природноочаговые болезни человека: Республ. сб. научных работ. Омск, 2003. - С. 3-16.
38. Демина А.А. Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. №2. С.25-28.
39. Долгих Т.И. Оппортунистические инфекции у детей (вопросы

диагностики, клиники и лечения) / Т.И. Долгих, Ф.В. Носкова. Омск: Изд-во ОГМА, 2009. -99 с.

40.Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит.- Новосибирск, 1996.

41. Игнатьева Г.А. Иммунная система и патология // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1998. - № 1. - С. 7- 11.

42. Извекова И.Я. Диагностика кандидозных менингитов у детей раннего возраста / И.Я. Извекова, Э.А. Спиридонова, Н.П. Фефилова // Педиатрия.- 2004. -№6. -С. 61-63.

43. Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский и др. СПб: «Фолиант», 2000. - 568 с.

44. Иммунология: Практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. К.: Выща шк. Изд-во при Киев, ун-те, 1989. - 304 с.

45. Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических осложнений / Е.Р. Немцова, Л.М. Иванова, Р.И. Якубовская и др. // Вопр. мед. химии. 1995. - Т. 41, №3. - С. 58-61.

46. Инсанов А.Б. Гуморальный и клеточный иммунитет при менингитах различной этиологии / А.Б. Инсанов, Н.А. Фейзуллаева // Проблемы туберкулеза. 2000. - №2. -С.21-23.

47. Исаков В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В. Исаков. СПб.: Издательство «Лань», 1999.- 192 с.

48.Карлов В.А. Терапия нервных болезней. - М., 1999

49.Клиническая М.Б. Невропатология детского возраста. - М., 2003

50. Казади, Мукенди Андре Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика менингитов различной этиологии: Автореф. дис. .канд. мед. наук. СПб, 2000. - 20 с.

51. Казанцева И.А. Механизмы защиты организма от вирусной инфекции: вирусные инфекции и иммунитет / И.А. Казанцева, Н.И. Бахов, Ю.Ф.

Майчук // Успехи соврем, биологии. -1999. № 5. - С. 428-439.

52. Катосова Л.К. Этиологическая роль *H. influenzae* при гнойных менингитах у детей / Л.К. Катосова, Э.А. Шамансурова // Детский доктор. 2000. -№3. - С. 63-64.

53. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность// Клин. лаб. диагностика. -1998. -№11.- С.21-32.

54. Кицак В.Я. Принципы и методы лабораторной диагностики вирусных инфекций // Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней: Сб. научных трудов. М.: ВУНМЦ 1999. - С. 183-190.

55. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова. М.: Медицина, 1998. - 272 с.

56. Ковалева Т.А. Аутоиммунные реакции при бактериальных и вирусных менингитах, менингоэнцефалитах / Т.А. Ковалева, М.М. Сачек, С.В. Жаворонок // Здоровоохранение: Орган МЗ Респ. Беларусь.-2001.-№1. С.10-12.

57. Кожин Н.Н. Особенности клинического течения и оценка лабораторно-диагностических тестов при бактериальных менингитах у детей: Автореф. дис. . канд. мед. наук. Алматы, 1998. - 28 с.

58. Козинец Г.И. Кровь и инфекция / Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий, В.М. Погорелов. М.: Триада-фарм, 2001. - 456 с.

59. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов// Цитокины и воспаление. 2002. - Т. 1, № 1. - С. 5-8.

60. Королева И.С. Микробиологический мониторинг в системеэпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами: Автореф. дис. .докт. мед. наук. -М., -2000. 31 с.

61. Котов А.Ю. Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов при воспалительных процессах : Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1998.-20 с.

62. Краснов В.В. Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угроза) /В.В. Краснов, Е.Б. Малышева//Пособие для врачей. Нижний Новгород.-2004.-64 с.
63. Кудашов Н.И. Герпесвирусная инфекция / Н.И. Кудашов, О.Е. Озерова, И.В. Орловская // Педиатрия. 1997. - №5. - С. 42-45.
64. Куприна Н.П. Состояние иммунной системы при гнойных менингитах у детей // Российский педиатр. журнал. 1999. -№6 -С.25-28.
65. Куршакова И.В. Энцефалопатия при травматической болезни (механизмы развития, клиника, классификация) // Метод, реком., СПб., 2000. - 22 с.
66. Лебедев К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // М.: Наука, 1990. - 224 с.
67. Лещинская Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей / Е.В. Лещинская, И.Н. Мартыненко // М., 1990. - 134 с.
68. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко // СПб., Фолиант, 2001. - 128 с.
69. Маккреди Б.Дж. Обнаружение и идентификация патогенных микроорганизмов молекулярными методами / Б.Дж. Маккреди, Д.А. Чимера // Молекулярная клин. диагностика. Методы. М.: Мир, 1999.-С.496 -506.
70. Малкова Е.М. Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению / Е.М. Малкова, А.П. Помогаева, Е.Б. Кравец и др. // Педиатрия. - 2002. -№1.- С. 36-40.
71. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика и исходы ЦМВ энцефалита у детей / В.А. Матвеев, В.В. Кивцова // Педиатрия. 1998. - №5. - С. 72-76.
72. Михайленко А.А. Вторичная иммунная недостаточность / А.А. Михайленко, В.И. Покровский // Терапевт, арх. 1998. - № 11. - С. 5-9.

73. Назаров П.Г. Новые функции цитокинов// Иммунология., 1998. №6.-С. 19.
74. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Терапевт, арх. 2001. - № 8.-С. 43-46.
75. Новиков П.Л. Дифференциальная диагностика гнойных и серозных менингитов: обзор // Здоровоохр. Минск. 1998. -№4 -С. 26-29.
76. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусологии. 2000. - № 1. - С. 4-9.
77. Острые нейроинфекции у детей./ под ред. А.П. Зинченко, СПб., 1994
78. Олейник Е.К. Особенности экспрессии CD95 на лимфоцитах периферической крови при онкологической и аутоиммунной патологиях / Е.К. Олейник, М.И. Шibaев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т. 130, №9.-С. 324-326.
79. Орловская И.В. Церебральные повреждения ЦНС при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях у новорожденных / И.В. Орловская, Н.И. Кудашов // Мат. II Российского форума «Мать и дитя». М.,2000.-С. 372.
80. Оценка иммунного статуса человека: Метод, рекомендации / Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Чередеев, К.А. Лебедев. М., 1984. - 84 с.
81. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. М.: Медицина, 1997. - С. 50-127.
82. Певницкая Л.А. Программированная гибель клеток и апоптоз: значение для развития и функционирования иммунной системы// Вестн. РАМН. 1996. - № 6. - С. 43-50.
83. Петрова И.В. Стандартизованные методы обследования иммунной системы человека / И.В. Петрова, Л.Л. Васильева, Т.С. Куршакова и др. // Метод, рекомендации М., 1984. - 27с.
84. Пилипенко В.В. Клинико-лабораторные критерии тяжести, прогноза течения и дифференциальной диагностики бактериальных менингитов и

- менингоэнцефалитов // Автореферат дис. канд. мед. наук. -СПб, 1995.-23 с.
85. Платонов А.Е. Перспективы диагностики бактериальных менингитов / А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, И.С. Королева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1999. -№2. —С. 71-76.
86. Покровский В.И. Менингококковая инфекция / В.И. Покровский, Л.А. Фаворова, Н.Н. Костюкова // М, Медицина, 1976. — 120 с.
87. Покровская Н.Я. Гнойные менингиты и менингоэнцефалиты. Острые нейроинфекции у детей / Н.Я. Покровская, В.И. Покровский // Руководство для врачей: под ред. А.П.Зинченко. Л, Медицина, 1986. - С. 23-57.
- 88.Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология - М., 2007
- 89.Полетаев А.Б., Шерстнев В.В. Белки группы. S100b: обзор функциональных свойств. Успехи совр биол 1987; 103: 1: 124-132.
90. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера, 2002.- 312 с.
- 91.Резник Б.Я. и Спалек С.Ф. Менингиты у детей. - М., 2000
92. Ройт А. Иммунология: Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл // - М.: Мир, 2000.-592 с.
93. Русанова Н.Н. Ранние диагностические критерии внутриутробных инфекций у новорожденных детей с перинатальными неврологическими поражениями / Н.Н. Русанова, П.И. Миночкин // Материалы II Российского форума «Мать и дитя». М, 2000. - С. 379.
94. Серебровская Л.В. Клинико-иммунологический анализ функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов при менингококковой инфекции и гнойных менингитах другой этиологии: Автореф. дис. .канд. мед. наук. М, 1990. - 22 с.
95. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. - Т. 1, № 1. - С. 9-16.
96. Славянская Т.А. Особенности иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы // Автореф. дис. . докт. мед.наук.

Москва, 1999. - с. 38.

97. Сорокина М.Н. Менингиты, вызванные гемофильной палочкой типа В: диагностика, клиника и лечение / М.Н. Сорокина, Н.В. Скринченко, К.Б. Иванова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. -1998. №6.-С. 370.
98. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. - М., 1974
99. Стефании Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефании, Ю.Е. Вельтищев //Руководство для врачей. М., 1996. - 384 с.
100. Тютюнник Е.Н. Использование ПЦР для диагностики и прогнозирования течения менингитов: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., - 2001.-20 с.
101. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // М.: Медиа Сфера, 1998.-352 с.
102. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции / /Иммунология. 1998. - №6. - С. 23-25.
103. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестн. РАМН. 1999. -№5. - С. 28-32.
104. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма // Соросовский образовательный журнал. 1996. - №7. - С. 19-25.
105. Хаитов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. 1999. - № 1. - С. 14-17.
106. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. 2001. - № 4. - С. 4-6.
107. Харченко Г.А. Вирусные менингиты у детей / Г.А. Харченко, И.В. Черенов, О.П. Черенова и др. // Труды Астраханской гос. мед. академии. — Астрахань, -1999, -Т.11. С. 254-258.
108. Цукер М.Б. Менингиты и менингоэнцефалиты у детей / М., -1997.

109. Черкасский Б. Л. Российская и американская эпидемиологические школы: сравнительный анализ// Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. - № 4. - С. 9-12.
110. Шаповал А.Н. Асептические менингиты. - СПб., 1996
111. Шуляк В.И. Реанимация и интенсивная терапия менингитов и менингоэнцефалитов в аспекте иммунологического контроля и иммунокоррекции: Автореф. дис. .канд. мед. наук. Харьков, 1988.-22 с.
112. Эвелио Д.К. Гнойный менингит новорожденных детей: клинико-лабораторные и иммунологические аспекты: Автореф. дис. .канд. мед. наук / Диас Кристанчо Эвелио. М., -1998. - 22 с.
113. Ярилин А.А. Основы иммунологии // М.: Медицина, 1999.- 608 с.
114. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997. № 1. - С. 7-15.
115. Aggarwal B. Cytokines: from clone to clinic / B. Aggarwal, E. Pocsik // Arch. Biochem. Biophys. 1992. - Vol. 292. - P. 335-345.
116. Almeida L.N., Azevedo R.S, Amacu M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brazil. // Rev. Saude Publica. -2001.-35 (2).-P. 124-129.
117. Aurelius E., Johansson B, Skoldenberg B. et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerize chain reaction assay of cerebrospinal fluid. //Lancet. 1991.-337. -P. 189-192.
118. Baier-Bitterlich G., Fuchs D, Murr C. Effect of neopterin and 7,8-dihydroneopterin on tumor necrosis factor-alpha induced programmed cell death// FEBS Lett.A1995. V. 364 (2). P. 234-238.
119. Barefoot K.N, Little G.A, Ornvold K.T. Fetal demise due to herpes simplex virus: an illustrated case report. // J. Perinatol. 2002. - 22 (1). - P. 86-88.
120. Baynes R. D. Neutrophil lactoferrin content in viral infections / R. D. Baynes, W.R. Bezwoda, N. Momsooz // Am. J. Clin. Pathol. 1988. - Vol. 89, № 2. - P. 225-228.

121. Cimolai N., Thomas E.E., Tan R., Hill A. Utilization of herpes simplex PCR assays for cerebrospinal fluid in a pediatric health care setting. // *Can. J. Microbiol.* -2001.-47 (5). P. 392-396.
122. Coonrod J.D. 1976. Latex agglutination in the diagnosis of pneumococcal infection. *Rylko-Bauer, J. Clin Microbiol.*, 4: 168-174.
123. Corey L., Whitley R.J., Stone E.F. et al. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. // *Lancet.* - 1988.-L-P. 1-4.
124. Cytokines as determinants of disease and disease interaction / A. Sher, R. T. Gazzinelli, D. Jankovic et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1998. - Vol. 31, № 1. - p. 85-87.
125. Damato E.J., Winnen C.W. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2002. - 31 (1). - P.86-92.
126. Domingues R.B., Lalceman F.D., Mayo M.S., Whitley R.J. Application of Competitive PCR to Cerebrospinal Fluid Samples from Patients with Herpes Simplex Encephalitis. // *J. Clin. Microbiol.* 1998. - 36. - P.2229-2234.
127. Donahue D.B. Diagnosis and treatment of herpes simplex infection during pregnancy. // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2002. - 31 (1). - P.99-106.
128. Lahat E., Barr J., Barkai G., Paret G. et al. Long-term neurological outcome of herpes encephalitis. // *Arch. Dis. Child.* 1999. - 80. - P. 69-71.
129. Lazzarotto T., Varani S., Spezzacatena P. et al. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting Cytomegalovirus. // *Viral. Immunol.* -2000. -13 (1). -P. 137-141.
130. Malm G., Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* -1999.- 81.-P. 24-29.
131. Niaz F.E., Abon Khalil B., Tesauro T., Aragon E. Meningoencephalitis: an atypical presentation of herpes simplex type 2 central nervous system infection.// *Tenn. Med.* 1998. - 91 (5). - P. 183-185.

132. Sauerbrei A., Eichhorn U., Hottenrott G., Wutzler P. Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis. //J. Clin. Virol. 2000. - 17 (1). - P. 31-36.
133. Schendel D.E. Infection in pregnancy and cerebral palsy. // J. Am. Med. Womens Assoc. 2001. - 56 (3). - P. 105-108.