

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

**МАЙСТРЕНКО
Оксана Миколаївна**

УДК 616.831.9 - 002. 155: 578.245.2-08

**Використання аміксину в комплексній терапії
хворих на ентеровірусні менінгіти**

14.01.13 - інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Євген Васильович Нікітін

Одеса – 2003

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ І МЕТОДИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ	
	12
1.1 Загальні принципи реалізації протівірусного імунітету	12
1.2 Біологічні ефекти інтерферонів	20
1.3 Стан імунної системи і інтерфероногенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти та методи їх корекції	26
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
	34
2.1 Характеристика обстежених хворих	34
2.2 Методи дослідження	41
РОЗДІЛ 3. ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО І ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСІВ У ХВОРИХ НА ЕНТЕРОВІРУСНІ МЕНІНГІТИ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ	
	47
3.1 Фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів і показники клітинного та гуморального імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування.....	47
3.2 Концентрація сироваткового інтерферону, продукція α -, γ -ІФН лейкоцитами та СПЛ <i>in vitro</i> у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування.....	52
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ АМІКСИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕНТЕРО- ВІРУСНИХ МЕНІНГІТІВ, ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО, ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ	
	57
4.1 Оцінка клінічної ефективності аміксину в хворих на ентеровірусні менінгіти	58
4.2 Вплив аміксину на фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів і показники клітинного та гуморального імунітету в динаміці хвороби....	64

4.3 Вплив аміксину на показники інтерферонового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти в динаміці хвороби	74
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	89
ВИСНОВКИ	110
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	111
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	112

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ-стан – антивірусний стан

ВХН – вірус хвороби Ньюкастла

ГКГ - головний комплекс гістосумісності

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕБ – еритроцити барана

ЕМ – еритроцити миші

Е-РУК – клітини, що утворюють розетки з еритроцитами барана

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІФН α , β , γ - інтерферони α , β , γ

М-РУК - клітини, що утворюють розетки з еритроцитами миші

ОАС - олігоаденілатсинтетаза

ПЗФ – показник завершення фагоцитозу

ПК – протеїназа

РНК (дсРНК) – рибонуклеїнова кислота

СПЛ – спонтанна продукція інтерферонів лейкоцитами

Сир. ІФН – сироватковий інтерферон

Тс – Т-лімфоцити-супресори

Тх – Т-лімфоцити-хелпери

ФГА – фітогемаглютинін

ВФ_{0,5ч}, ВФ_{2ч} – відсоток фагоцитозу через 0,5 і 2 години інкубації

ФІ_{0,5ч}, ФІ_{2ч} – фагоцитарний індекс через 0,5 і 2 години інкубації

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

HLA-система – система людських лейкоцитарних антигенів

(Human Leucocyte Antigen)

Ig A, M, G - імуноглобуліни класів А, М, G

НК – натуральні кілери

Актуальність проблеми обумовлена повсюдним поширенням параполіомієлітних ентеровірусів та їхньою здатністю викликати спорадичні захворювання та епідемічні спалахи [20, 42, 89, 127, 163, 164, 192, 199, 227, 228, 232, 258, 262], у тому числі і на Україні [11, 108, 112, 124]. За даними літератури ентеровіруси є найчастішою причиною вірусної інфекції центральної нервової системи (ЦНС) і, зокрема, вірусних менінгітів та менінгоенцефалітів [220, 247, 258, 269]. До особливостей перебігу менінгітів ентеровірусної етіології відносяться властива даній інфекції хвилеподібність інфекційного процесу і розвиток рецидивів, не характерних для серозних менінгітів іншої етіології [89, 125, 130, 226].

Сприятливий у більшості випадків прогноз під час ентеровірусних менінгітів обумовлює те, що даній патології приділяється незаслужено мало уваги. Однак є дані, що при катамнестичних спостереженнях за реконвалесцентами в третини з них виявляються симптоми постінфекційної церебральної астенії, а в частини - формується гіпертензійно-лікворний синдром з нестійкою компенсацією. Рідше виявляються ознаки осередкового ураження III, VI і VII пар черепних нервів, анізорефлексія, легкий гемісиндром, локомоторна атаксія, запаморочення, ністагм [21, 22, 79, 130, 133, 185, 201, 202, 257].

Згідно клінічним і експериментальним даним, віруси ЕСНО і Коксакі мають пантропні властивості і здатні викликати ураження не тільки центральної і периферичної нервової системи, але й серцево-судинної системи, органів дихання, травлення та інших [12, 20, 26, 41, 154, 214, 225, 250].

Коксакі-вірусна інфекція у вагітних жінок визнана однією з причин ембріопатій [77]. Доведено роль ентеровірусів у розвитку деяких форм хронічної патології, пов'язаної з феноменом персистування вірусів у тій чи іншій тканині організму: міокардитів, міокардіопатій, нефритів, панкреатитів і цукрового діабету [42, 154, 196, 212, 213, 217, 221, 238, 241]. Поки не зовсім зрозумілі механізми, що обумовлюють персистенцію вірусів, а також маніфестацію персистентної інфекції. Очевидно, що провідну роль у цих

процесах грає стан імунного захисту макроорганізму [77, 139, 200, 233, 236, 266]. Це підтверджують дослідження деяких авторів, які спостерігали у частини пацієнтів з недостатньою імунною відповіддю, інфікованих ентеровірусами, розвиток хронічного менінгіту чи менінгоенцефаліту з тривалим перебігом і часто з фатальним результатом [182, 190, 224].

Припускають, що імунодепресію під час вірусних інфекцій можуть обумовлювати: прямий вплив вірусної реплікації на функцію лімфоцитів усіх класів чи окремих популяцій [1, 20, 33, 41, 57, 117, 161, 195, 209, 263]; вихід з інфікованих клітин різних медіаторів вірусу, які можуть індукувати імуносупресію [136, 179, 243, 264]; вірусне ураження макрофагів з порушенням їх функції [8, 20, 24, 121, 131]; дисбаланс імунорегуляції, який призводить до гіперактивності супресорних клітин [45, 67, 136, 161], загибель Т-лімфоцитів [44, 57, 120, 195, 197]. Не виключається, що інфіковані макрофаги забезпечують недостатні проліферативні сигнали і можуть виділяти токсичні фактори, які чинять імунодепресивну дію [8, 41, 131, 136]. Одним з механізмів недостатньої неспецифічної модуляції імунологічної реактивності може бути порушення синтезу інтерферонів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи [34, 99, 118, 121, 131, 209].

В даний час достатньо вивчені етіологія, епідеміологія, особливості клінічного перебігу різних форм ентеровірусної інфекції, у тому числі і найбільш важких її проявів - менінгітів і менінгоенцефалітів [10, 20, 26, 30, 32, 41, 50, 51, 124, 154, 171, 184, 193, 194, 211, 225, 248, 250], однак деякі питання патогенезу, зокрема, вплив ентеровірусів на інтерферогенез в організмі хворої людини, а також методи противірусної терапії дотепер розроблені недостатньо.

Робіт, присвячених вивченню клітинного і гуморального імунітету у хворих на ентеровірусні менінгіти, надзвичайно мало, і вони носять в основному експериментальний характер [13, 14, 15, 20, 40, 41, 58, 154, 193, 194, 229, 252]. Вивченню окремих показників інтерференової системи в хворих на вірусні менінгіти присвячені тільки одиничні роботи, в основному зарубіжних авторів [115, 135, 159, 160, 206, 216, 230, 265]. Результатів комплексного

вивчення інтерферонового статусу під час ентеровірусних менінгітів у доступній нам літературі не знайдено. Проте необхідність системного підходу до вивчення імунного статусу доведено багатьма дослідниками [61, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 100, 101, 122, 146].

У якості етіотропних засобів в терапії ентеровірусних захворювань у різні часи використовували γ -глобулін, 4-йодантипирин, рибонуклеази, інтерферони [27, 80, 86, 110], проте, вони не знайшли широкого застосування через їх малу ефективність і широкий набір побічних реакцій (лихоманка, головний біль, артралгія, міалгія, депресія, астенія, ураження щитовидної залози) [34, 80, 113].

Вище сказане доводить, що пошук ефективних лікарських засобів, що могли б прямим чи опосередкованим чином впливати на ентеровіруси, залишається вкрай актуальним.

В останні роки все більший інтерес викликають препарати, які мають здатність стимулювати утворення ендogenous інтерферону в організмі хворого – інтерферогенів [6, 37, 38, 43, 52, 68, 82, 93, 94, 96, 142, 144, 156, 222, 249]. Одним з таких препаратів є аміксин.

У роботах ряду дослідників показано, що аміксин має широкий спектр противірусної дії у відношенні ряду ДНК і РНК-вмісних вірусів, забезпечуючи значне підвищення вироблення інтерферонів клітинами організму і тривалу їх циркуляцію в сироватці крові хворого [29, 43, 48, 151]. Відзначено ефективність аміксину при розсіяному склерозі, грипі, ГРВІ, гострих і хронічних вірусних гепатитах, герпетичних, хламідійних та інших інфекційних захворюваннях [6, 28, 91, 92, 108, 119, 156]. В експерименті встановлена здатність аміксину проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, що дозволяє припустити доцільність його застосування під час нейровірусних інфекцій [128], а пероральний шлях уведення препарату має особливе значення під час ентеровірусних захворювань, вхідними воротами інфекції при яких часто є шлунково-кишковий тракт [156].

Враховуючи, що вторинний імунодефіцит і недостатність інтерферогенезу є найважливішими факторами ризику під час багатьох вірусних інфекцій, представляється доцільним вивчення ефективності аміксину

при захворюваннях центральної нервової системи ентеровірусної етіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних праць Одеського державного медичного університету, затвердженим МОЗ України, та є фрагментом наукової праці кафедри інфекційних хвороб та епідеміології за темою: "Використання інтерференогенів у лікуванні хворих на вірусні гепатити та інші вірусні хвороби", № державної реєстрації 0199U002024.

Мета дослідження:

Підвищити ефективність лікування хворих на ентеровірусні менінгіти, шляхом включення до комплексної терапії аміксину – препарату з інтерференогенними, імуномодулюючими та протівірусними властивостями.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології за матеріалами спалаху в м. Одесі (1998-2000 роки).
2. Вивчити показники інтерференового та імунного статусів до початку лікування хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості захворювання.
3. Дослідити динаміку показників інтерференового та імунного статусів в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості хвороби та методу терапії.
4. Оцінити клінічну ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології.
5. Вивчити вплив запропонованої терапії на повноту одужання хворих на ентеровірусні менінгіти.

Об'єкт дослідження: хворі на ентеровірусні менінгіти та менінгоенцефаліти, практично здорові особи.

Предмет дослідження: клінічні дані, серологічні та вірусологічні тести, параметри стану імунної та інтерференової систем у хворих на ентеровірусні менінгіти та менінгоенцефаліти.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, імунологічні, серологічні та вірусологічні.

Наукова новизна:

Вперше в хворих на ентеровірусні менінгіти проведено комплексне дослідження інтерференової системи. Проведені дослідження розширюють уяву про роль інтерферогенезу в патогенезі ентеровірусних менінгітів. Показано, що до початку терапії у хворих значно знижена здатність лейкоцитів периферичної крові виробляти α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індукцію, а також недостатньо підвищується спонтанна продукція інтерферону лейкоцитами (СПЛ) та рівень сироваткового інтерферону (сир.ІФН).

Доведено взаємозв'язок між показниками інтерферогенезу та імунного статусу. Встановлено, що у хворих на ентеровірусні менінгіти на тлі порушень у інтерференовій системі мають місце значні зміни імунітету, які виражаються у зниженні кількості Т- і В_м-лімфоцитів, зміні субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниженні імунорегуляторного індексу, погіршенні показників фагоцитозу, зниженні продукції імуноглобулінів.

Вперше, на основі вивчення інтерференового і імунного статусів, розв'язана задача підвищення ефективності лікування хворих на ентеровірусні менінгіти за рахунок включення до комплексної терапії аміксину, що має інтерферогенну, імуномодуючу та противірусну дію.

На захист виносяться наступні положення:

1. У хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігається зниження інтерферогенезу, яке залежить від періоду і тяжкості хвороби.
2. У хворих на ентеровірусні менінгіти має місце пригнічення клітинного імунітету залежно від періоду і тяжкості хвороби та рівня інтерферогенезу.
3. У 78,5% хворих до початку терапії встановлене значне зниження інтерферогенезу (титри сироваткового інтерферону - від 2 до 12 од/мл), що супроводжується яскравою клінічною картиною захворювання: має місце порушення свідомості аж до коми, виражений інтоксикаційний синдром, а у частини хворих виявляється осередкова симптоматика і патологічні рефлекси, значно подовжується період санації ліквору, а також тривалість хвороби.

4. Включення до комплексної терапії аміксіну сприяє нормалізації показників інтерферонового та імунного статусів, значному поліпшенню клінічної картини захворювання, скороченню термінів одужання, зниженню числа ускладнень та залишкових явищ у хворих на ентеровірусні менінгіти.

Практичне значення одержаних результатів:

Дані про стан імунної системи та інтерфероногенезу можуть застосовуватися в інфекційних стаціонарах для прогнозування перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології та наслідків хвороби.

Призначення аміксіну з моменту госпіталізації за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а на 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще, сприяє скороченню термінів хвороби, нормалізації показників імунної та інтерферонової систем, що дає підставу рекомендувати його використання в комплексній терапії серозних менінгітів вірусної етіології.

Рекомендована схема лікування ентеровірусних менінгітів сприяє збільшенню кількості сприятливих наслідків хвороби і зниженню відсотка ускладнень та залишкових явищ.

Впровадження результатів дослідження у практику:

Метод комплексного лікування серозних менінгітів ентеровірусної етіології з включенням аміксіну впроваджений у відділеннях Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Матеріали роботи висвітлюються в лекціях і на практичних заняттях в Одеському державному медичному університеті (ОДМУ).

Особистий внесок здобувача:

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб і епідеміології ОДМУ. У процесі роботи автором самостійно проведені патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури. Здійснена постановка мети і задач дослідження, обрані адекватні методи дослідження. Виконано комплексне клінічне обстеження і лікування хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології. Дисертант опанувала методиками дослідження імунної системи. Самостійно виконала комплексний аналіз, систематизацію, інтерпретацію отриманих результатів та їх статистичну обробку, сформулювала

основні положення, висновки дисертації та практичні рекомендації. На підставі цього автором самостійно написані та підготовлені до друку наукові публікації та дисертація.

Апробація результатів дисертації:

Основні положення дисертації повідомлені на конференціях молодих учених ОДМУ (Одеса, 1999-2002), на III Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 1999), на науково-практичних конференціях та пленумах Асоціації інфекціоністів України – “Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб” (Львів, 2000), “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби” (Харків, 2001), “Керовані інфекції” (Івано-Франківськ, 2003), на VI з’їзді інфекціоністів України “Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами” (Одеса, 2002), на науково-практичних конференціях обласного товариства інфекціоністів (Одеса, 1999-2002). Отримано диплом III ступеня на конкурсі молодих учених Асоціації інфекціоністів України за кращу роботу з клінічної інфектології (2002).

Публікації:

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 4 статті в наукових фахових журналах, що схвалені ВАК України, інші 5 робіт – у матеріалах конференцій і з’їздів. Отримано деклараційний патент на винахід № 43586 А від 17.12.2001.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ І МЕТОДИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

(огляд даних літератури)

1.1 Загальні принципи реалізації противірусного імунітету

Особливістю імунітету під час вірусних інфекцій є одночасний розвиток як захисних так і пошкоджуючих реакцій, тому що імунна відповідь спрямована не тільки проти вільного вірусу, але і проти заражених ним клітин [7, 41, 103, 140, 158]. В основі цих реакцій лежить активність тих самих популяцій імунокомпетентних клітин і синтезованих ними молекул. Центральною ланкою противірусного імунітету є розпізнавання вірусних детермінант у поєднанні з антигенами головного комплексу гістосумісності (ГКГ) [1, 63, 105]. Синтез антигенів ГКГ забезпечується групою тісно зчеплених генів. Сюди входять не тільки гени, що контролюють головні трансплантаційні антигени, але і гени, що відповідають за силу імунної відповіді, так звані Ir-гени (Immune response), а також гени, що відповідають за синтез деяких компонентів комплементу. У людини ГКГ локалізований у 6-й хромосомі. Він одержав назву HLA-системи (Human Leucocyte Antigen), тому що антигени ГКГ добре виражені на поверхні лейкоцитів периферичної крові [45, 57].

Відповідно до уявлень сучасної імунології [1, 9, 16, 23, 24, 33, 67, 105, 117, 121], формування імунної відповіді містить у собі ряд етапів: обробку антигену в макрофагу, розпізнавання специфічними рецепторами Т-лімфоцитів «чужого» у комплексі зі «своїм», кооперативна взаємодія Т-, В-, А-клітин (макрофагів), продукцію ними специфічних і неспецифічних гуморальних факторів — монокінів (інтерлейкін 1) і лімфокінів (інтерлейкіни 2, 3, 4, 5, 6), що є регуляторами імуногенезу, проліферацію та диференціацію відповідних клонів імунокомпетентних клітин, яка призводить до синтезу антитіл визначеної специфічності (гуморальний імунітет) і накопиченню сенсibiliзованих Т-цитотоксичних лімфоцитів (клітинний імунітет). У формуванні імунної відповіді беруть участь регуляторні клітини: Т-хелпери і Т-супресори [16, 24, 105, 158].

Схематично противірусна імунна відповідь здійснюється таким чином: макрофаги взаємодіють з вірусом та руйнують його до антигенних детермінант. Антигенні детермінанти виходять на поверхню макрофага і фіксуються на

мембрані клітини поблизу HLA-антигенів. Такий макрофаг одержав назву антиген-репрезентуюча клітина (А-клітина), тому що він подає ці комплекси Т-лімфоцитам-індукторам [23, 63, 186]. Поряд з цим А-клітина виділяє медіатор інтерлейкін-1 (ІЛ-1), що впливає на Т-індуктори, які у свою чергу, продукують інтерферони, що стимулюють А-клітини. Аналогічно взаємодіє А-клітина і з Т-попередником-цитотоксичним та Т-попередником-хелпером. Ці активізовані клітини одержують другий сигнал від Т-індукторів – інтерлейкін-ІІ (ІЛ-2) і, розмножуючись, диференціюються в цитотоксичні клітини і Т-хелпери (рис. 1.1).

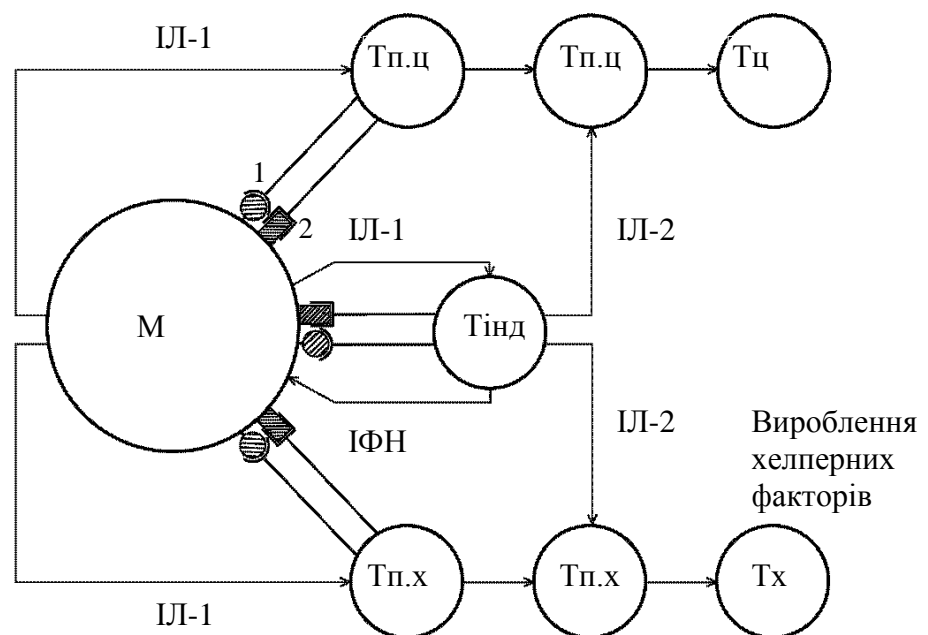


Рис. 1.1 Клітинна імунна відповідь (за В.І. Кресюном із співавт., 1993)

М-макрофаг, ІЛ-1 – інтерлейкін-1, ІЛ-2 – інтерлейкін-2, Т_{інд}- Т-індуктор, Т_{п.ц}- Т-попередник цитотоксичний, Т_ц – Т-цитотоксичний, Т_{п.х}- Т-попередник хелпер, Т_х – Т-хелпер, ІФН інтерферон, 1 – антигени головного комплексу гістосумісності, 2 – антиген.

Після контакту з антигеном В-лімфоцити експресують його на своїй мембрані поруч з HLA-антигенами. Цей комплекс розпізнається рецепторами активованих Т-хелперів, які після такого контакту з В-лімфоцитами продукують BSF-1 (фактор стимуляції В-лімфоцитів) та інші лімфокіни, які є сигналом для В-лімфоцитів [24, 45, 63, 180, 253]. Таким чином, В-лімфоцити, одержавши АГ-сигнал від А-клітини і другий сигнал (BSF-1) від активованого Т-хелпера, починають розмножуватися та диференціюватися в плазматичні клітини, що синтезують антитіла (рис. 1.2).

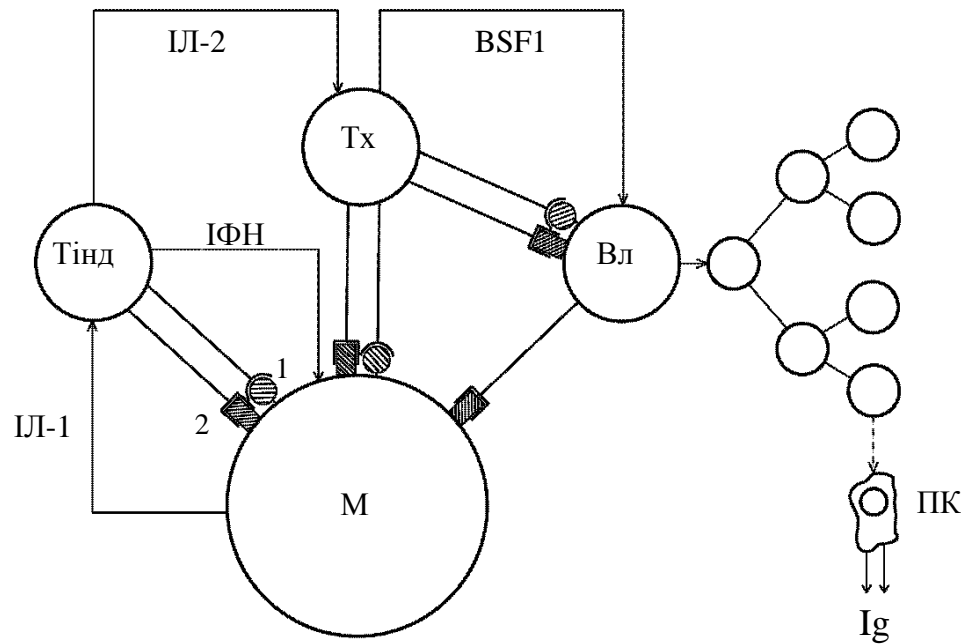


Рис. 1.2. Гуморальна імунна відповідь (за В.І. Кресюном із співавт., 1993).

М-макрофаг, ІЛ-1 – інтерлейкін-1, ІЛ-2 – інтерлейкін-2, Т_{інд}- Т-індуктор, Т_х – Т-хелпер, В_л – В-лімфоцит, BSF-1 –фактор стимуляції В_л, ПК – плазматична клітина, Іg – імуноглобуліни, ІФН інтерферон, 1 – антигени головного комплексу гістосумісності, 2 – антиген.

Антитіла, які утворюються під час вірусних інфекцій, діють безпосередньо на вірус чи на клітини, що інфіковані ним. У цьому зв'язку виділяють дві основні форми участі антитіл у розвитку противірусного імунітету [103, 105, 143, 203, 254]. Перша - нейтралізація вірусу антитілами, що само по собі перешкоджає рецепції вірусу клітиною і проникненню його усередину. Цей ефект підсилюється в присутності кофактора чи комплексу, а також антиідіотипових антитіл, які з'являються на пізніх термінах інфекції і зв'язують імуноглобулінові іпітопи комплексу, який складається з антитіла і вірусних часток. Опсонізація вірусу за допомогою антитіл сприяє його фагоцитозу. Крім того, неспецифічна ділянка (Fc-фрагмент) антитіла взаємодіє з макрофагом, що також стимулює фагоцитоз і наступний лізис збудника [67, 158, 179, 255]. Однак варто пам'ятати про те, що віруснейтралізуючі антитіла діють безпосередньо на вірус тільки в тому випадку, коли він, зруйнувавши одну клітину, поширюється на іншу [2, 235].

Друга форма - імунний лізис інфікованих вірусом клітин за участю антитіл. Описано два варіанти такої цитотоксичності: комплементзалежна і комплементнезалежна [24, 117]. Під час дії антитіл на антигени, експресовані

на поверхні інфікованої клітини, до цього комплексу приєднується комплемент із наступною його активацією, що й обумовлює індукцію комплементзалежної цитотоксичності і загибель інфікованої вірусом клітини. В другому випадку взаємодії інфікованої клітини з антитілами класу IgG недостатньо для загибелі клітини-мішені. Цитотоксичність підсилюється, якщо клітини-мішені додатково контактують із клітинами, які несуть рецептори до Fc-фрагментів IgG (мова йде про О-лімфоцити, макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити) [121, 179, 188, 231, 256].

Антитіла можуть нейтралізувати вірус після загибелі клітин-мішеней, що характерно для інфекцій, викликаних ентеро-, арбо-, риновірусами, які мають цитопатогенні властивості [2, 143]. Під час інших вірусних інфекцій антитіла є лише свідками імунної відповіді на вірус. Разом з тим, ентеро- і аденовіруси можуть довгостроково персистувати в організмі за наявності антитіл [2, 71, 139, 200, 233].

Клітинна форма імунної відповіді виявляється в основному в двох видах: безпосередній цитотоксичній дії Т-кілерів і в реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Цитотоксичні Т-лімфоцити безпосередньо контактують із клітиною-мішенню, підвищуючи її проникність і викликаючи осмотичне набрякання, розрив мембрани і вихід вмісту в навколишнє середовище [9, 69, 121, 167]. Механізм цитотоксичного ефекту пов'язаний з активацією мембранних ферментних систем у зоні прилипання клітин, утворенням цитоплазматичних містків між клітинами і дією лімфотоксину [158, 166, 243]. Участь К-клітин, природних кілерів і макрофагів є додатковим механізмом елімінації чужорідного клітинного матеріалу [81, 98, 174, 175, 178]. Значну роль у придбаному противірусному імунітеті грають Т-ефектори ГСТ. Ці клітини розпізнають вірусний антиген з HLA-антигенами і виділяють медіатори клітинного імунітету [120, 244]. Серед цих медіаторів особливе значення має лімфотоксин, який викликає загибель інфікованих клітин-мішеней, і медіатори, що активують макрофаги, які фагоцитують інфіковані вірусом живі клітини і клітини, що розпадаються [63, 161, 243].

Крім специфічних форм клітинної активності під час вірусних інфекцій велике значення мають і неспецифічні форми клітинної активності — фагоцитоз, інактивація вірусу комплементом, руйнування заражених клітин макрофагами, моноцитами, пригнічення розмноження вірусу інтерфероном I типу. Під час нейроінфекцій, крім перерахованих форм захисту, важливе місце приділяється імунному бар'єру мозку [118, 121, 131, 205, 240].

Підсумком взаємодії антигену з антитілом (чи сенсibiliзованим T-лімфоцитом) можуть бути різні ефекти: нейтралізація вірусу, утворення ЦК, розвиток залежної від комплементу цитотоксичної дії антитіл, руйнування клітин-мішеней T-кілерами чи продуктами, що секретировані активованими T-лімфоцитами (інтерферон II типу, лімфотоксин), а також пригнічення інтерфероном II типу репродукції вірусу в клітині [67, 143, 180].

Розвиток клітинних форм імунного реагування, так само як і гуморальна відповідь, вимагає клітинної кооперації, а також взаємодії специфічних і неспецифічних факторів [85, 98, 140, 259].

Одним з неспецифічних факторів противірусного імунітету є інтерферон. Інтерферони (ІФН) - це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, синтезованих клітиною в процесі захисної реакції на чужорідні агенти - вірусну інфекцію, антигенний чи мітогенний вплив. В даний час відомо більш 20 інтерферонів, які розрізняються за структурою і біологічними властивостями. Виділяють три види інтерферонів - α , β і γ , об'єднаних у два типи (I - α і β , II - γ). До класу α -інтерферонів відносять мінімум 24 різних підтипи, які схожі між собою, однак не ідентичні за своєю первинною структурою [34, 66, 113, 118, 176, 261].

Система інтерферону не має ні спеціалізованих клітин, ні спеціалізованих органів, тому що кожна клітина може бути заражена вірусом і повинна мати систему розпізнавання й елімінації чужорідної генетичної інформації [66, 176, 177]. Інтерферонова система поєднує гени та їх репресори, відповідальні за синтез інтерферонів, самі інтерферони, специфічні клітинні рецептори і, нарешті, ферментні системи, що активуються під час взаємодії інтерферонів з цими рецепторами. Насамперед, до них відносяться РНК-залежні 2',5'-

олігоаденілатсинтетаза (ОАС) і протеїнкіназа (ПК) [49, 64, 66, 88, 168, 169, 199, 210].

Після стимуляції клітин-продуцентів інтерферонів індуктором відбувається активація генів, які кодують інтерферонові білки, і трансляція-продукція цих білків, після чого інтерферон секретується в позаклітинну рідину, де і здійснює свою дію [19, 34, 82, 176]. Взаємодія ІФН із рецепторами клітин запускає процес синтезу протеїнів, які підвищують резистентність клітини до чужорідного агента. Доведена можливість переносу таких протеїнів на сусідні клітини, не контактуючі ні з індуктором, ні із самим ІФН [88, 113, 210].

Встановлено, що між α - і β -ІФН існує структурне і функціональне споріднення: вони індуються вірусами і використовують ті самі клітинні рецептори, щоб розвивати свою біологічну дію, володіють кислотостійкістю і швидкою активацією [66, 183, 172]. Однак, у кожного типу інтерферонів існують і свої особливості. α -ІФН виробляється лімфоїдними клітинами не тільки у відповідь на вірусний стимул, але і під час взаємодії з мембранами бактерій або неопластичними клітинами [66, 113, 176, 261]. Дифузійна здатність α -ІФН дуже висока. Очевидно, α -ІФН призначений для вільної циркуляції і захисту органів, віддалених від місця впровадження індуктора ІФН (клітина, РНК та ін.), у тому числі тих, котрі мають природні захисні бар'єри, такі як гематоенцефалічний, плацентарний тощо. β -ІФН продукується і, очевидно, діє локально для запобігання поширення вірусу з місця його проникнення і реплікації [66, 176]. Через слабку дифузійну здатність в інфікованій тканині створюється надзвичайно висока концентрація β -ІФН. γ -ІФН не має кислотостійкості, повільно активується, поряд з іншими цитокінами продукується активованими Т-лімфоцитами й опосередковує різноманітні імунорегуляторні функції. Противірусна активність нижче, ніж у α - і β -ІФН [113].

Здатність виробляти інтерферон у тому чи іншому ступені мають усі клітини організму. Найбільш сильними продуцентами інтерферону є

імунокомпетентні клітини [49, 56, 97, 131]. Виразність фізіологічної інтерференової відповіді залежить від типу чужорідних агентів-індукторів, що надходять в організм людини [82, 113].

До індукторів, що стимулюють утворення α -ІФН лімфоцитами, відносять: пухлинні клітини; вірустрансформовані і вірусіндуковані клітини; незаражені ксеногенні клітини. α -ІФН синтезується у відповідь на індукцію як В-клітинними мітогенами, наприклад липолісахаридом, декстрансульфатом, так і Т-клітинними, зокрема фітогемаглютиніном (ФГА). Високоактивними індукторами α -ІФН є мікроорганізми, зокрема бактерії. Класичними індукторами α -ІФН служать віруси [19, 66, 82].

α -ІФН здатні синтезувати практично всі імуноцити. Основними продуцентами α -ІФН вважаються макрофаги і В-лімфоцити, під час цього синтез ІФН здійснюється в присутності Т-клітин. У відповідь на вплив туморогенних і вірусіндукованих клітин α -ІФН синтезують НК-клітини. Здатністю до синтезу α -ІФН володіють еозинофіли, гладкі клітини [56, 97, 131, 137].

Клітини мигдалин, селезінки, кісткового мозку і лімфи людини здатні синтезувати α -ІФН у такому ж ступені, що і лейкоцити периферичної крові. Синтез α -ІФН клітками лімфи і лейкоцитами крові має подібну динаміку. Макрофаги, виділені з клітин кісткового мозку людини, синтезують α -ІФН у відповідь на зараження вірусами чи обробку низькомолекулярними з'єднаннями [138].

Індукторами β -ІФН служать усі речовини, що відносяться до класу двоспіральних ДНК як природного (виділені з вірусів, бактерій і дріжджів), так і синтетичного походження (полірибонуклеотиди). Також β -ІФН здатні індукувати рослинні поліфеноли [19, 66, 82, 113].

Основними продуцентами β -ІФН є клітини фібробластного і епітеліоїдного типу, що відповідають синтезом ІФН у відповідь на всі індуктори β -ІФН. Крім вищезгаданих, у продукції ІФН- β можуть брати участь і клітини імунної системи. Лейкоцити периферичної крові, у відповідь на

мітогенну стимуляцію, також здатні синтезувати β -ІФН. Здатністю синтезувати β -ІФН володіють В- і Т-лімфобластоїдні лінії клітин у відповідь на вірусну стимуляцію [56, 97].

Одним з істотних розходжень між індукторами ІФН I-го типу (α - і β -ІФН) і ІФН II-го типу (γ -ІФН) є те, що індуктори I типу діють на багато видів клітин, а індуктори II типу тільки на імунокомпетентні [176].

Індукторами γ -ІФН є: Т-клітинні мітогени (лектини, оксиданти, антилімфоцитарні сироватки, фрагменти імуноглобулінів антилімфоцитарних сироваток), специфічні антигени й аллоантигени, які беруть участь у процесі розпізнавання клітин, більшість мікроорганізмів, а також багато імуномодуляторів і солі важких металів [66, 113, 172].

Основними продуцентами γ -ІФН є Т-лімфоцити CD4+, тобто Т-хелпери 1-го типу [56, 97]. Процес синтезу залежить від присутності допоміжних клітин, в основному моноцитів і макрофагів. Останні не виробляють γ -ІФН безпосередньо самі, але в їх присутності синтез цього лімфокіну різко підсилюється. Також, крім Т-лімфоцитів, можливими продуцентами γ -ІФН можуть бути В-лімфоцити в присутності допоміжних клітин. Показано роль дендритних клітин у якості допоміжних при синтезі γ -ІФН тонзилоцитами [131, 138].

Цілком ймовірно, залежність синтезу γ -ІФН від присутності в культурах допоміжних клітин пояснюється здатністю останніх секретувати ІЛ-1, який, як відомо, бере безпосередню участь у регуляції синтезу γ -ІФН [169, 207].

Таким чином, захист макроорганізму від вірусів здійснюється за допомогою двох систем – неспецифічного (уродженого) і специфічного (придбаного) імунітету. Ці дві системи являють собою і дві стадії єдиного процесу. Неспецифічний імунітет виступає як перша лінія захисту і як заключна її стадія, а система придбаного імунітету виконує проміжні функції специфічного розпізнавання і запам'ятовування чужорідного агента і підключення могутніх засобів уродженого імунітету на заключному етапі процесу.

1.2 Біологічні ефекти інтерферонів

Враховуючи велике значення інтерферонів у процесах захисту макроорганізму від вірусних інфекцій, варто докладніше зупинитися на обумовлених ними різноманітних ефектах, які виявляються як на клітинному, так і на системному рівні.

Ще А. Айзекс, автор відкриття ІФН, показав, що ефекти ІФН пов'язані зі специфічними змінами в метаболізмі клітини: під дією кожного з трьох видів ІФН клітина переходить в особливий стан “несприйнятливості до вірусної інфекції” (АВ-стан), який розвивається у всіх клітинах, що мають рецептори до ІФН [66, 176, 261].

Дослідженнями останніх років встановлено, що противірусний ефект інтерферонів пов'язаний не з прямим їхнім впливом на віруси, а зі зміною обмінних процесів у клітинах [169, 172, 173, 176, 207]. В результаті зростає синтез ферментів – олігоаденілатсинтетази (ОАС), протеїнкінази (ПК), латентної ендонуклеази і фосфодіестерази. ОАС активується під дією всіх трьох видів ІФН. Вона каталізує синтез ряду коротких моно-, ді-, три- і тетраполіаденілатів на основі АТФ. Їхньою відмінною рисою є утворення незвичайного 2',5'-фосфодіефірного зв'язку. Активність цього ферменту виявляється тільки в присутності двоспіральної РНК (дсРНК), яка складається не менш чим з 30 нуклеотидів. 2',5'-олігоаденілати виконують функцію могутнього активатора клітинних ендонуклеаз, зокрема РНКази L. Активація РНКази запобігає зчитуванню чужорідної генетичної інформації, тому що ефективно руйнує моноспіралі знову синтезованої РНК (але не здатна розщеплювати дсРНК). Активація ІФН-залежної ферментної системи 2',5'-ОАС-РНКаза L є основним механізмом противірусної дії ІФН [66, 169, 177]. Іншим механізмом, причому зовсім незалежним, є активація протеїнкінази - одного з факторів ініціації синтезу білка eIF2, що здійснюється також тільки в присутності дсРНК. Фосфорилування eIF2 за участю АТФ цілком зупиняє синтез нового білка і, зокрема, білків виріону. Поєднання цих двох механізмів забезпечує надійність противірусного захисту, тому що їхня активізація призводить до пригнічення синтезу вірусних білків і розщепленню вже

створених [66, 113, 176]. Є й інші механізми протівірусної дії ІФН: пригнічення метилювання синтезованих мРНК, що виключає їх участь у синтезі білка; активація фосфодіестерази, яка призводить до пригнічення участі тРНК у зборці білкового поліпептиду на рибосомах; специфічне пригнічення трансляції вірусних тРНК без впливу на синтез білків; пригнічення зборки виріонів і брунькування вірусутримуючих часток. Для прояву чотирьох реакцій, що описані вище, не потрібно присутності дсРНК [66, 138, 172, 173, 176, 177, 207].

Крім того, протівірусна активність ІФН реалізується через пригнічення проникнення вірусної частки у клітину та через блокування процесів зборки вірусної частки і її виходу з інфікованої клітини [113, 176].

Таким чином, під впливом ІФН у клітині синтезуються ферменти, одні з яких гальмують синтез вірусних білків, інші розщеплюють утворені вірусні РНК. В наслідок цього нові вірусні частки або взагалі не формуються, або їх число зменшується в десятки чи сотні разів.

До дії ІФН чуттєві практично усі віруси, що містять РНК чи ДНК: цитолітичні, інтегративні, повільні. Чуттєвий до ІФН і вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) [2, 66]. Однак різні віруси мають неоднакову чутливість до ІФН. Деякі з них здатні протистояти дії ІФН, блокуючи синтез чи пригнічуючи активність індукованих ІФН білків [2, 88, 99, 168, 210].

Дисемінована по всіх тканинах організму система інтерферону має лише відносну видову специфічність, що і дозволяє інтерферону впливати на комплекс захисних реакцій (фагоцитоз, запалення, антигенна експресія) і робить його найважливішим фактором неспецифічної резистентності [3, 8, 49, 60, 106, 138, 153, 215, 260, 267].

Встановлено участь інтерферону в розпізнаванні антигену, переносі імунологічної інформації, регуляції імунної відповіді. І під час інфекційного процесу і з появою антигенно-змінених клітин розвиваються імунні реакції, багато з яких опосередковані ІФН у комплексі з іншими медіаторами [153, 191, 207, 209].

Доведено, що ІФН можуть впливати на імунну систему різними шляхами, змінюючи експресію мембранних рецепторів і антигенів системи ГКГ,

продукцію і секрецію внутрішньоклітинних білків, функціональну активність імунокомпетентних клітин, кількісний і якісний склад секретованих цитокінів [54, 88, 138, 168, 209, 210, 215].

Модуляція експресії білків ГКГ є важливим аспектом імунобіологічної дії ІФН, тому що через ці поверхневі структури здійснюються міжклітинні взаємодії в процесі імунної відповіді. Встановлено, що α/β -ІФН і γ -ІФН по-різному діють на антигени клітинних мембран. Так, наприклад, α - і β -ІФН підсилюють експресію антигенів I класу ГКГ у клітинах різного походження. Однак ці два типи ІФН не індукують експресію антигенів II класу ГКГ. Навпаки, обробка різних популяцій клітин γ -ІФН підсилює на мембранах цих клітин експресію антигенів II класу ГКГ [66]. Однак є дані про те, що препарати α -ІФН також підсилюють експресію антигенів II класу на моноцитах людини. Це посилення відбувається за рахунок збільшення кількості клітин, що мають антигени II класу, і особливо за рахунок підвищення щільності молекул антигенів II на поверхні окремих клітин [49, 183].

Вплив ІФН на антигени II класу ГКГ мають велике значення для контролю імунної відповіді. Так, наприклад, Т-хелперні клітини розпізнають екзогенні антигени при участі HLA-антигенів на поверхні антигенпрезентуючих клітин. У свою чергу активовані Т-хелпери секретують цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ФНО, γ -ІФН), що підсилюють експресію антигенів цього класу на макрофагах [113, 260, 267]. Таким чином, активовані Т-клітини, синтезуючи γ -ІФН, можуть підвищувати функціональну активність антигенпрезентуючих клітин [186, 272].

Інший ефект впливу ІФН на клітинну поверхню полягає в збільшенні числа Fc-рецепторів для IgG. Цей клас рецепторів допомагає макрофагам виконувати важливі імунологічні функції, які включають знищення імунних комплексів, фагоцитоз і антитілозалежну цитотоксичність [138, 191, 207]. Більшість дослідників дотримується думки, що γ -ІФН набагато активніше впливає на Fc-рецептори, ніж α - і β -ІФН [66, 113, 172, 173, 176, 177].

Встановлено, що γ -ІФН інгібує проліферацію і підсилює функціональну активність цитолітичних Т-лімфоцитів, а також може збільшувати кількість Т-супресорів. β -ІФН виступає як антагоніст γ -ІФН: він є могутнім інгібітором Т-супресорів [204, 260, 267].

Вплив ІФН на функціональний стан В-лімфоцитів і синтез антитіл виявляється в здатності інгібувати диференціювання В-лімфоцитів, у той же час ІФН усіх трьох типів здатні стимулювати проліферацію В-лімфоцитів [148, 191]. Імуномодуюча дія ІФН I типу (α і β) на гуморальний імунітет виявлена для різних антигенів, у той час як ефект ІФН II типу має місце тільки у відношенні Т-залежних антигенів [82].

В даний час одним із пріоритетних напрямків досліджень у клінічній імунології є вивчення стану цитокинової мережі в нормі і під час різних патологічних станів, а також вивчення можливостей клінічного застосування препаратів цитокінів. У зв'язку з цим вкрай актуальні дані про взаємодії, що виникають на клітинному рівні між інтерферонами і цитокінами. В даний час уже створені комплексні препарати, що включають як інтерферони, так і цитокіни [64, 65].

Однак необхідно відзначити, що поділ речовин поліпептидної природи, які чинять пряму дію на функціональну активність імунокомпетентних клітин, на цитокіни й інтерферони носить дуже умовний характер. Більшість дослідників останнім часом розглядають ІФН як одну з багатьох груп сімейства цитокінів [218].

Наприкінці 70-х років було показано, що *in vivo* захисний ефект інтерферонів під час вірусної інфекції реалізується головним чином через активацію імунної системи [64, 209]. Усі види ІФН здатні активувати природні кілери, а також кілерні клітини, які здійснюють цитоліз, опосередкований антитілами [49, 54, 60]. Активація здійснюється шляхом потенціювання дозрівання функціонально неактивних пре-НК в активні форми, що здатні вступати в літичний цикл і виявляти цитотоксичні властивості у відношенні різних клітин-мішеней, підвищення літичного потенціалу окремого кілера на стадії “летального удару” шляхом активації механізмів вироблення

цитотоксичного фактора НК. Крім того, ІФН необхідні для нормального рециклінга НК, підготовки клітини до наступного літичного циклу, а також стимулюють цитотоксичні і регуляторні функції моноцитів, що також входять у систему природної цитотоксичності і здатних модулювати активність НК [49].

Показано, що навіть малі концентрації ІФН усіх класів викликають *in vitro* і *in vivo* проліферацію і зростання активності природних кілерних клітин, що мають виражену цитолітичну активність і беруть участь у розвитку резистентності до вірусних інфекцій і пухлинного росту [60, 66, 68, 126].

Численними дослідженнями доведено, що препарати ІФН підсилюють фагоцитарну активність тканинних макрофагів і моноцитів крові людини, причому стимулюючий вплив ІФН I типу спостерігається, як правило, у діапазоні середніх доз, високі концентрації пригнічують фагоцитоз [3, 49, 106]. Є повідомлення, що людський рекомбінантний γ -ІФН і природний ІФН відновлюють дефектну функцію фагоцитів, підвищують здатність до фагоцитозу й антитілозалежної клітинної цитотоксичності, підсилюють окисні процеси [3, 106].

Одним з можливих механізмів підвищення активності клітин, що фагоцитують, під дією ІФН є вплив на експресію Fc-рецепторів на цих клітинах [49]. Впливаючи на Fc-рецептори, інтерферони всіх типів стимулюють практично усі функції макрофагів: змінюють морфологію клітин, підсилюють експресію поверхневих рецепторів і антигенів, їхню здатність до неспецифічного лізису пухлинних клітин, паразитів, фагоцитарну активність клітин. Однак, у ряді випадків, під час тривалого застосування α -ІФН у високих дозах фагоцитарна активність моноцитів різко знижується [131, 138, 207, 215].

γ -ІФН є найдужчим спеціалізованим індуктором диференціювання моноцитів у ефекторні клітини. Він може індукувати експресію більш 100 різних генів в геноме макрофагів [138, 176]. Вплив на нейтрофільні гранулоцити γ -ІФН виявляється в підтримці їхньої життєздатності (подовжує життя нейтрофілів *in vitro* у 2-3 рази), посиленні продукції ФНО- α під час стимуляції ліпополісахаридами і фагоцитарної здатності нейтрофілів [3, 153,



177]. Під дією ІФН відбувається посилення антитілозалежної клітинної цитотоксичності нейтрофілів [3].

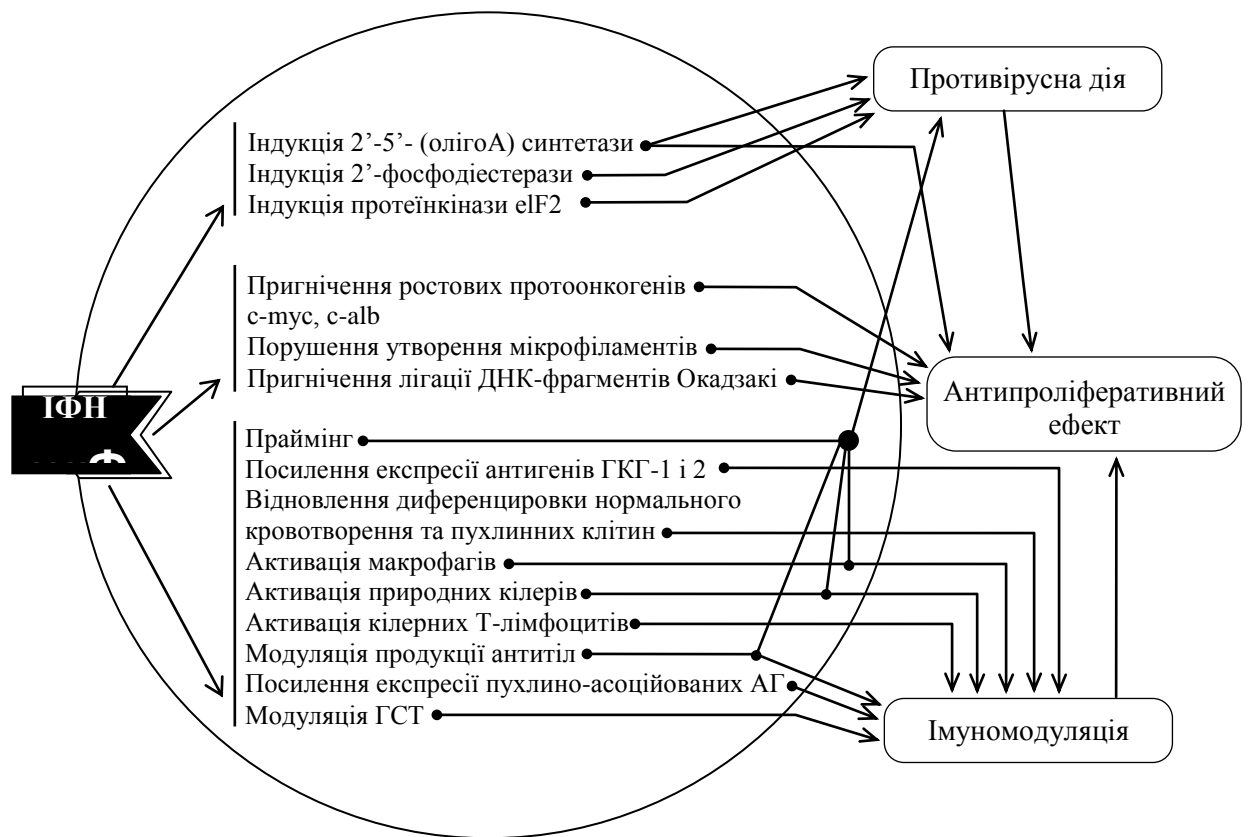


Рис. 1.3. Основні функції інтерферонів (за В.П. Кузнєцовим, 1986).

Таким чином, між імунною і інтерференовою системами існують тісні зв'язки. Однак в останні роки визначені також основні відмінності в спрямованості дії цих систем. Якщо головною функцією імунної системи є контроль за білковою сталістю макроорганізму, то системі ІФН належить провідна роль у нагляді за генетичною (нуклеотидною) сталістю [34, 66]. Інтерферони є плейотропними субстанціями, біологічні ефекти яких відрізняються в залежності від типу ІФН. У тих самих і різних клітинах вони можуть викликати різні біологічні ефекти: противірусну дію, антипроліферативну дію, клітинно-мембранні ефекти, диференціацію клітин, посилення цитотоксичності (NK-, K-, Т-клітини), (рис. 1.3).

1.3 Стан імунної системи і інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти та методи їх корекції

Віруси подвійно взаємодіють з імунною системою хазяїна. Як антигенний подразник вірус стимулює розвиток імунної реактивності, а як внутрішньоклітинний паразит — пригнічує функціональну активність клітин лімфоїдних органів і перетворює їх у мішень для дії власних цитотоксичних механізмів, формує стан імунодепресії [141, 143, 158, 209]. Механізми імунодепресії під час вірусних інфекцій різноманітні: прямий вплив вірусної реплікації на функцію лімфоцитів усіх класів чи окремих популяцій [1, 20, 33, 41, 57, 117, 161, 195, 209, 263]; вихід з інфікованих клітин різних медіаторів вірусу, що можуть індукувати імуносупресію [136, 179, 243, 264]; вірусне ураження макрофагів з порушенням їхньої функції [8, 20, 24, 121, 131]; дисбаланс імунорегуляції, що призводить до гіперактивності супресорних клітин [45, 67, 136, 161], загибель Т-лімфоцитів [44, 57, 120, 195, 197].

Не виключається, що інфіковані макрофаги забезпечують недостатні проліферативні сигнали і можуть виділяти токсичні фактори, які чинять імунодепресивну дію [8, 41, 136, 141]. Одним з механізмів неспецифічної модуляції імунологічної реактивності може бути порушення синтезу інтерферонів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи [34, 99, 118, 121, 131, 209]. Імунодепресивний ефект може бути обумовлений активацією Т-супресорів за рахунок впливу вірусів на ці клітини [67, 136]. Наводяться дані про розвиток системної атрофії лімфоїдної тканини в мишей, інфікованих вірусами Коксаки В3, при цьому відбувається зменшення ваги тимусу, лімфовузлів і селезінки, не зважаючи на те, що реплікації вірусів у клітинах зазначених органів виявлено не було [13]. Автори припускають наявність механізму опосередкованого впливу вірусної інфекції на органи лімфоїдної системи, обумовленого участю цитотоксичних лімфоцитів, що неспецифічно руйнують неінфіковані клітини органів лімфоїдної системи. Перебудова лімфоїдної тканини може бути обумовлена мутагенним ефектом ентеровірусів на цитогенетичний апарат клітин кісткового мозку [13, 14, 15].

Імунологічна відповідь організму на вірусну інфекцію тісно пов'язана зі станом інтерференової системи, що підтверджує аналіз стану систем імунітету і ІФН-статусу в тих самих хворих під час деяких гострих інфекційних

захворювань і у здорових осіб. Зниження кількості лімфоцитів та їхньої функціональної активності, обумовлює пригнічення їх бластної трансформації і пригнічення синтезу цими клітинами ІФН- α і - γ [34, 267].

Дослідженнями різних авторів встановлено, що під час гострих вірусних інфекцій у більшості випадків спостерігається значний підйом рівня циркулюючого (сироваткового) інтерферону з перших годин захворювання [4, 35, 36, 126]. Однак під час деяких захворювань такого підвищення не відбувається [34, 181]. Як видно, однією з причин зазначеного явища служить слабка здатність деяких вірусів (наприклад, респіраторно-синтиціальні віруси, віруси гепатитів і грипу) індукувати синтез ІФН [2, 34]. Іншою причиною може бути знижена чутливість вірусів до дії ІФН, що особливо характерно для аденовірусів [2]. Тому під час захворювань, викликаних цими вірусами, рівень противірусного захисту клітин значно нижче необхідного, що обумовлює важкий перебіг або хронізацію захворювання.

Поряд з підвищенням рівня сироваткового інтерферону відбувається активація ІФН-залежних внутрішньоклітинних противірусних механізмів і імунних реакцій [176, 215, 261]. У 2/3 випадків гострих вірусних захворювань розвивається антивірусний стан (АВС) клітин. Під час цього визначається пряма кореляція між рівнем сироваткового ІФН і АВС лімфоцитів [34]. Від швидкості включення системи ІФН у процес противірусного захисту організму залежать перебіг і результат захворювання. Синдром ІФН-дефіциту найчастіше характеризується відстроченою чи зниженою продукцією ендogenous ІФН, відсутністю індукції АВС клітин і достовірним зниженням здатності до синтезу ІФН- α і - γ за умов відповідної індукції лімфоцитів *in vitro* [35, 36, 44, 143, 177]. Наявність у хворих імуно- та інтерферондефіцитного синдромів часто призводить до хронізації захворювання чи до злоякісного прогресування вірусної інфекції і непроведення інтерферонотерапії в таких хворих може призвести до летального кінця [182, 187, 190, 200, 215, 224]. У ряді робіт закордонних авторів наводяться дані про окремі показники інтерферонові системи в хворих на серозні менінгіти [159, 160, 206, 216, 230]. Так, за даними Tang R.B. [206] ІФН- γ у спинномозковій рідині визначається в 65%, а за

даними Abbott R.J. у 83% пацієнтів [159]. Ichimura H. указує на те, що в хворих асептичним менінгітом рівень ІФН- α у лікворі складає менш 10-25,5 МЕ/мл, у той час як у сироватці крові він не виявляється [230]. Робіт, присвячених комплексному вивченню інтерферонового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти у доступній нам літературі не знайдено, у той час як достовірні дані комплексного вивчення імунної та інтерференової систем під час ентеровірусних менінгітів вкрай необхідні для розробки адекватного і ефективного противірусного лікування.

З часів відкриття ентеровірусів дослідниками була запропонована безліч засобів специфічної терапії ентеровірусних захворювань, однак вони не знайшли широкого застосування в практичній діяльності [20, 110, 219]. Під час експериментальної ентеровірусної інфекції була виявлена позитивна дія гамма-глобуліну, тому що в ньому містяться антитіла до різних типів ентеровірусів [86]. З огляду на безпосередню дію рибонуклеаз - ферментів, противірусна дія яких обумовлюється їх здатністю ушкоджувати вірусні кислоти збудника хвороби в момент проникнення вірусу в клітину, коли він позбавляється захисної білкової оболонки, показане їх застосування як етіотропних засобів у терапії ентеровірусних захворювань [27, 80].

Інтерферони вигідно відрізняються від хіміопрепаратів високою вибірковістю дії. Пригнічуючи реплікацію вірусних нуклеїнових кислот, вони не впливають на реплікацію нуклеїнових кислот самої клітини. Інтерферони не чинять токсичної дії і не викликають появи резистентних до нього мутантів вірусів [17, 64, 113, 157, 172, 208, 270].

Однак застосування екзогенного інтерферону в терапії вірусних захворювань людини пов'язано з істотними ускладненнями. Дія інтерферону виявляється тільки в гомологічних тканинах, що вимагає застосування тільки людського інтерферону. Дорожнеча людського лейкоцитарного інтерферону, необхідність призначення хворим високих його концентрацій обмежують використання препарату в медичній практиці [66, 234, 261]. Тільки отримання рекомбінантних інтерферонів зробило більш можливим впровадження цих препаратів у клінічну практику [17, 157, 198].

В даний час існує досить багато препаратів рекомбінантних ІФН: реаферон, реальдирон, інтрон-А, роферон, велферон [38, 65, 66, 104, 130, 172]. Більшість із препаратів рекомбінантних ІФН має високу ефективність, але під час їх застосування також часто виникають значні труднощі. Дані препарати вводяться в організм хворого, як правило, у високих дозах (3-10 млн МЕ на добу) і парентеральним шляхом (внутрішньо, внутрим'язово, підшкірно). Протівірусна дія екзогенного інтерферону виявляється тільки за умов його введення до чи невдовзі після зараження [66]. Отже, екзогенний інтерферон може виявитися корисним для профілактичного застосування. Використання ж його для лікування вірусних інфекцій дуже обмежено. До того ж, негативними наслідками такого лікування є різні побічні ефекти (лихоманка, головний біль, артралгія, міалгія, депресія, астенія, поразка щитовидної залози), через які не завжди вдається домогтися позитивних результатів і завершити лікування [34, 80].

Н.А. Rotbart, A.D. Webster і D.C. Pevear із співавт. повідомляють про ефективність Pleconaril під час ентеровірусних захворювань. Pleconaril (3 {3,5-dimethyl-4 - [[3-methyl-5-isoxazolyl} propyl] phenyl] -5 [- trifluoromethyl] - 1,2,4-oxadiazole) новий, пероральний біоактивний, низькомолекулярний інгібітор ентеро- і риновірусів із системним механізмом дії. Він включається в гідрофобну кишеню кліток макроорганізму і запобігає вірусній реплікації шляхом інгібування зв'язування вірусів із клітинними рецепторами [162, 165, 189, 223, 237, 239, 242, 245, 246, 250, 251]. Однак, препарат знаходиться ще на стадії клінічних іспитів і, на даний момент, недоступний на Україні.

На сьогоднішній день, на наш погляд, у терапії вірусних інфекцій найбільш перспективним є застосування інтерферонів і препаратів, що стимулюють їх вироблення [5, 6, 37, 38, 43, 52, 82, 93, 94, 96, 156, 222, 249].

Застосування індукторів ендogenous інтерферону має ряд переваг перед рекомбінантними інтерферонами: індуктори інтерферону не мають антигенності; природний (але стимульований) синтез ендogenous інтерферону не викликає гіперінтерферонемії, яка нерідко виникає під час введення рекомбінантних інтерферонів і призводить до важких побічних явищ [34, 82,

87, 149, 222]. Одноразове введення індукторів інтерферону забезпечує тривалу циркуляцію інтерферону на терапевтичному рівні [43,94]. Деякі індуктори інтерферону мають унікальну здатність запускати синтез інтерферону у визначених популяціях клітин, що має істотні переваги перед поліклональною стимуляцією імуніцитів рекомбінантними інтерферонами [95]. Індуктори інтерферону мають імуномодулюючі властивості і сполучаються не тільки з рекомбінантними інтерферонами, але й з іншими противірусними препаратами (рибавірин, ламівудин та ін.), викликаючи синергійний ефект за умов сполученого їх застосування [37, 94, 198, 222].

На даний час відомо кілька сотень препаратів, що є індукторами інтерферону. Основними критеріями ефективності інтерферогенів є їх інтерфероніндукуюча і противірусна ефективність [144, 145, 222, 249, 268].

З відомих у клінічній практиці препаратів до групи інтерферогенів можуть бути віднесені вазодилататори: дибазол, папаверин, дигіридамол та деякі інші препарати [47, 147]. Ряд найбільш перспективних індукторів інтерферону рекомендований до фармакологічних і клінічних іспитів у зв'язку з їх ефективністю проти вірусних інфекцій. Це полудан, циклоферон, алпізарин, ларифан, ридостин, камедон, аміксин та інші [25, 46, 55, 62, 74, 78, 83, 90, 102, 109, 114, 142].

Проведені експериментальні дослідження показали, що індуктори інтерферону, володіючи широким спектром противірусної активності, стимулюють природні кілери значно більше, ніж лейкоцитарний інтерферон [87, 94]. Встановлено, що ступінь стимуляції знаходиться в зворотній залежності від вихідного рівня активності природних кілерів: мінімально - у здорових осіб, а за умов зниження активності, наприклад, під час різних форм вірусного гепатиту, рівень активації природних кілерів підвищується на 17-25% [94].

Індуктори інтерферону проникають через гематоенцефалічний бар'єр, індукуючи синтез інтерферону в мозку [128, 150]. Крім того, рівень синтезованого інтерферону не досягає тих високих значень, як під час введення до організму десятків мільйонів одиниць препарату екзогенного походження,

тому не чине депресивної дії на імунну систему [31, 215]. В.В. Носик [94] підкреслює, що мабуть, існує взаєморегуляція системи інтерферону з імунною і нейроендокринною системами.

Під час пошуку нових активних індукторів інтерферону особливу увагу дослідників привернули синтетичні похідні флуоренонів, відомі своєю високою біологічною активністю, широкими можливостями для модифікації і низкою токсичністю [18, 53, 107, 111, 150].

Цілеспрямований синтез похідних флуоренону дозволив одержати в Одеському фізико-хімічному науково-дослідному інституті АН України ім. Богатського сполуку, аналогічну тилорону (С.А. Андронаті, Л.А. Литвинова, 1983) - препарат **аміксин** - 2,7-біс2-(діетиламіно) етоксифлуорен-9-ОН-дигідрохлорид. Аміксин дозволений до використання як противірусний препарат у Росії та Україні, реєстраційне посвідчення № 3495 від 23 липня 1998 року. Даний препарат має широкий спектр противірусної дії [6, 28, 29, 39, 48, 91, 92, 108, 115, 116, 119, 128, 151, 156]. Він володіє імуномодулюючою дією, стимулює гуморальну імунну відповідь, збільшуючи продукцію ІgМ і ІgG, нормалізує співвідношення Т-хелпери/Т-супресори [6, 48], значно підсилює синтез альфа -, бета- і гамма-інтерферонів клітинами організму [29, 48, 151]. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на аміксин є Т-лімфоцити, що синтезують інтерферон без посередництва допоміжних клітин. У процес інтерфероногенезу залучаються також нейтрофіли і гранулоцити, ентероцити, гепатоцити, клітини нервової тканини [38]. Максимальний рівень інтерферону в крові досягається приблизно через 24 години після прийому аміксину. Рівень його підвищується в порівнянні з вихідними значеннями в десятки разів. Важливою особливістю аміксину є тривала циркуляція (до 8 тижнів) терапевтичної концентрації інтерферону після курсового прийому препарату. Деякі автори відзначають, що вивчення біологічної активності препарату в організмі людини показало різну чутливість людей до його дії, що визначається початковим станом імунної і інтерферонової систем організму [43, 48]. Григорян С.С. указує, що 25% досліджених не чутливі до аміксину, а сила інтерферонової відповіді тим вище, чим нижче кількість інтерферону, що

виявлялася в крові добровольців до початку прийому препарату [29].

Імуномодулюючий ефект аміксину виявляється в стимуляції стовбурних клітин кісткового мозку, посиленні антитілоутворення, зменшенні ступеня імунодепресії і корекції імунорегуляторного індексу [31, 34, 35, 36, 37].

Під час дослідження протівірусної активності аміксину на моделі експериментальної грипозної інфекції (білі миші) було встановлено, що препарат за умов інтраназального введення стимулює продукцію інтерферону. Рівень і динаміка накопичення ендogenous інтерферону в крові та органах тварин визначається дозою та кратністю його введення [28, 29, 43].

Під час вивчення антивірусної активності аміксину в експериментальних тварин хворих на гепатит встановлено, що за умов перорального введення аміксину мишам максимальна кількість ендogenous інтерферону визначається в кишечнику і печінці тварин. Під час цього профілактичне введення препарату перешкоджало розвитку інфекційного процесу і сприяло відновленню показників інтерференового статусу до нормальних значень [48, 156].

Вивчення перенесення та інтерференогенної активності аміксину в умовах заглибленого клініко-фізіологічного дослідження з залученням здорових добровольців показало, що аміксин при пероральному способі застосування є для організму людини стерпним і біологічно активним. Препарат індукував синтез ендogenous інтерферону, що виявлявся в сироватці крові [31, 151].

В даний час аміксин успішно застосовується для профілактики та лікування грипу та інших ГРВІ, рецидивуючого гінетального герпесу, цитомегаловірусної інфекції, хламідіозу, розсіяного склерозу [91, 92, 119]. Визначено ефективність аміксину під час енцефалітів різної етіології [6, 39], гострих та хронічних вірусних гепатитів [6, 28, 92, 108, 156]. Аміксин добре сполучається з антибіотиками і засобами традиційного лікування вірусних і бактеріальних захворювань [38]. В експерименті встановлено, що аміксин проникає через гематоенцефалічний бар'єр [128]. Це припускає високу ефективність препарату під час нейроінфекцій. Аміксин випускається в зручній для прийому таблетованій формі. Пероральний шлях введення має особливе

значення під час ентеровірусних захворювань, вхідними воротами інфекції яких часто є шлунково-кишковий тракт [156].

Таким чином, на підставі приведених вище фактів можна зробити висновок, що застосування аміксину під час нейровірусних інфекцій і зокрема в комплексній терапії ентеровірусних менінгітів є патогенетично обґрунтованим і доцільним.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика обстежених хворих

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб і епідеміології Одеського державного медичного університету.

Під нашим спостереженням знаходилося 135 хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології переважно молодого та середнього віку, з них 82 (60,7%) чоловіка і 53 (39,3%) жінки, які пройшли стаціонарне лікування в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні з 1998 по 2000 рік.

Діагноз встановлювали на підставі скарг хворих, клініко-епідеміологічних, лабораторних даних і підтверджували виділенням у частини хворих ентеровірусів з ліквору і калу, а також серологічними методами в реакціях нейтралізації на культурі клітин Нер-2 зі штамами ентеровірусів за умов більш ніж чотирьохкратного наростання антитіл. Під час спалаху визначалися повторні випадки захворювань у родинях, в організованих колективах. Це свідчить про передачу інфекції в епідемічних осередках, що підтверджує інфекційну природу захворювання.

Крім того, обстежено 30 практично здорових осіб, які зверталися в гепатологічний центр Одеської міської клінічної інфекційної лікарні з приводу вакцинації проти гепатиту В. З них 18 (60,0%) чоловіків і 12 (40,0%) жінок. Протягом року до моменту обстеження в цих осіб не було гострих запальних та інфекційних захворювань, і вони не знаходилися на диспансерному обліку з приводу будь-яких соматичних захворювань. Кров на дослідження брали до початку вакцинації після комплексного обстеження, яке констатувало що людина практично здорова. Розподіл обстежених хворих та практично здорових осіб за статтю і віком в обох групах вірогідно не відрізнявся.

Розподіл хворих за віком і статтю представлений на рисунку 2.1.

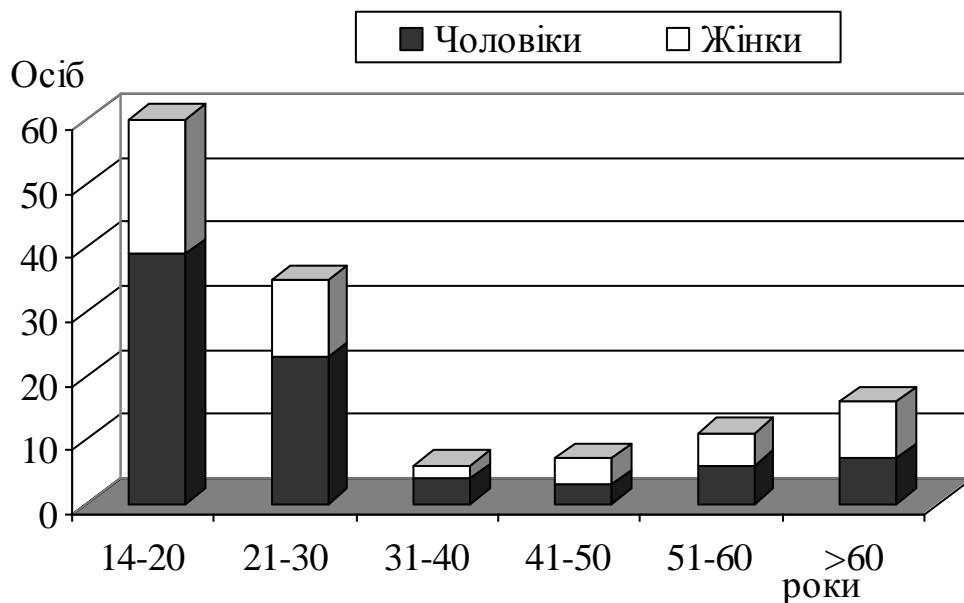


Рис. 2.1 Розподіл хворих на ентеровірусні менінгіти за віком і статтю

Вікові коливання досліджуваних показників були незначними, тому що більшість обстежених були молодого і середнього віку. Залежності тяжкості хвороби від статі також не встановлено. У групи спостереження включали в основному хворих, у яких не були виявлені супутні захворювання. Розподіл хворих за віком у залежності від тяжкості хвороби приведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих за віком в залежності від тяжкості
ентеровірусного менінгіту

Перебіг хвороби		Групи за віком (років)						Всього
		14-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	
Середньої тяжкості	абс.	49	29	5	3	4	2	92
	%	53,3	31,5	5,4	3,3	4,3	2,2	100
Тяжкий	абс.	11	6	1	4	7	14	43
	%	25,6	13,9	2,3	9,3	16,3	32,6	100

Під час визначення ступеня тяжкості хвороби враховували клінічні дані: виразність і тривалість лихоманки, інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного, менінгеального синдромів, наявність дифузійної та осередкової симптоматики ураження нервової системи. Частота виявлення основних клінічних симптомів у хворих на ентеровірусні менінгіти представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Частота виявлення основних клінічних симптомів у хворих на ентеровірусні
менінгіти в залежності від тяжкості хвороби

Симптоми	Середньотяжкий перебіг хвороби		Тяжкий перебіг хвороби	
	Число хворих, n=92		Число хворих, n=43	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Лихоманка	91	98,9	43	100
Головний біль	92	100	43	100
Запаморочення	61	66,3	36	83,72
Біль підчас руху очей	45	48,9	27	62,79
Нудота	66	71,74	38	88,0
Блювота	57	62,0	33	76,74
Слабість	92	100	43	100

Гіперемія слизової зіву	72	78,26	40	52,17
Кон'юнктивіт, склерит	65	70,65	37	86,05
Екзантема	9	9,78	7	16,28
Порушення свідомості	-	-	36	83,72
Осередкова симптоматика	-	-	11	25,58
Ригідність м'язів потилиці	85	92,39	43	100
С-м Керніга	78	84,78	38	88,37
С-ми Брудзинського	48	52,17	29	67,44
Зниження черевних рефлексів	69	75,0	41	95,35

Більшість хворих надходило до стаціонару на 2-3 день хвороби. В основному захворювання починалося гостро з підвищення температури тіла, нудоти, блювоти і виражених явищ інтоксикації. У 20,7% хворих лихоманка мала субфебрильний характер, у 76,3% температура тіла підвищувалася до 38-39°C, а в 3% - до 40°C. В одного пацієнта захворювання розвилось на тлі нормальної температури тіла. Двохвильова лихоманка спостерігалася в 13 пацієнтів (9,6%), повторний підйом температури тіла приходився в середньому на 12-14 день захворювання, досягав субфебрильних значень і тривав 3-4 дні.

Під час надходження до стаціонару усі хворі скаржилися на сильний головний біль, частіше розлитого характеру, що підсилювався від шуму і яскравого світла і часто супроводжувався болями під час руху очних яблук. У 66,3% середньотяжких хворих і 83,7% тяжких крім головного болю були запаморочення. Нудота турбувала 71,7% хворих середньої тяжкості і 88,0% тяжких. Блювота в більшості пацієнтів була повторною, не була пов'язана з прийомом їжі і не приносила полегшення стану. У хворих середньої тяжкості вона спостерігалася в 62,0%, а у тяжких - у 76,7%. Слабість почували всі пацієнти. Тривалість суб'єктивних симптомів ентеровірусного менінгіту ілюструє рис. 2.2.

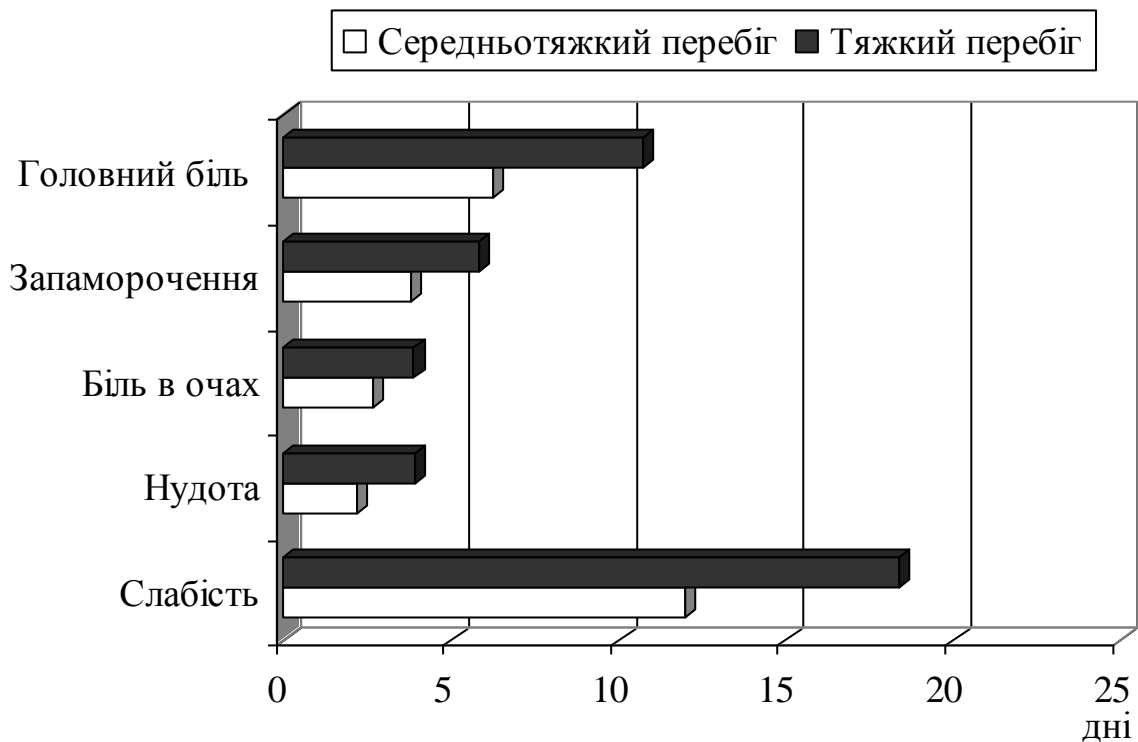


Рис. 2.2 Тривалість суб'єктивних симптомів ентеровірусного менінгіту в залежності від тяжкості захворювання

Під час об'єктивного обстеження в 72,1% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби визначені загальмованість, сонливість, деяка дезорієнтація, у 11,6% - сопор. У хворих середньої тяжкості порушення свідомості не спостерігалось. Під час огляду в 70,7% середньотяжких і в 86,1% тяжких хворих виявляли склерит, який у частини пацієнтів супроводжувався симптомами кон'юнктивіту: набряком вік, гіперемією кон'юнктив, субкон'юнктивальними крововиливами, помірними серозними чи слизово-гнійними виділеннями. У 78,3% середньотяжких і в 52,2% тяжких хворих спостерігали помірну гіперемію слизової зіву, зернистість задньої стінки глотки і м'якого піднебіння. У 15,6% обстежених на тлі гіперемії слизової зіву виявляли проявлення герпангіни: червоні папули (1-2 мм), що швидко перетворювалися в пухирці, а потім лопалися з утворенням поверхневих ерозій із сіруватим нальотом і вузькою каймою гіперемії. Енантема локалізувалася переважно на піднебінних дужках, рідше - на піднебінні, язичку, піднебінних мигдалинах. У 9,8% хворих зі середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту та у 16,3% з тяжким виявляли екзантему. Висипання звичайно з'являлися на 3-4 день хвороби, були

дрібноплямистими блідо-рожевого кольору, локалізувалися, в основному, на бічних відділах шкіри грудей і зникали через 4-5 днів без пігментації та лущення.

Крім головного болю і блювоти в більшій частині хворих мали місце й інші менингеальні симптоми - ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського. Так, ригідність м'язів потилиці встановлена в 92,4% середньотяжких і у всіх тяжких хворих, причому в більшій частині з них вона була різко вираженою. Позитивний симптом Керніга відзначений у 84,8% пацієнтів зі середньотяжким і в 88,4% з тяжким перебігом хвороби. Позитивні симптоми Брудзинського (верхній, середній, нижній, ідентичний, плечовий і інші) - у 52,2% і в 67,4% пацієнтів відповідно. Була характерна нестійкість і дисоціація менингеального синдрому: наприклад, під час вираженої ригідності потиличних м'язів і позитивному верхньому симптомі Брудзинського, симптом Керніга або нижній симптом Брудзинського часто були відсутні. У 12 хворих менингеальні знаки стали позитивними тільки на 3-4 день госпіталізації, а в двох – були відсутні протягом усієї хвороби. Зниження черевних рефлексів мало місце в 75,0% хворих середньої тяжкості та у 95,4% тяжких. Осередкова симптоматика ураження нервової системи (птоз, парез погляду, периферичний парез лицьового нерва) виявлена в 11 пацієнтів, причому в трьох з них ознаки периферичного парезу лицьового нерва розвилися на тлі лікування. В одного хворого спостерігався рецидив захворювання. Тривалість виявлення менингеальних симптомів у залежності від тяжкості захворювання представлена на рис. 2.3.

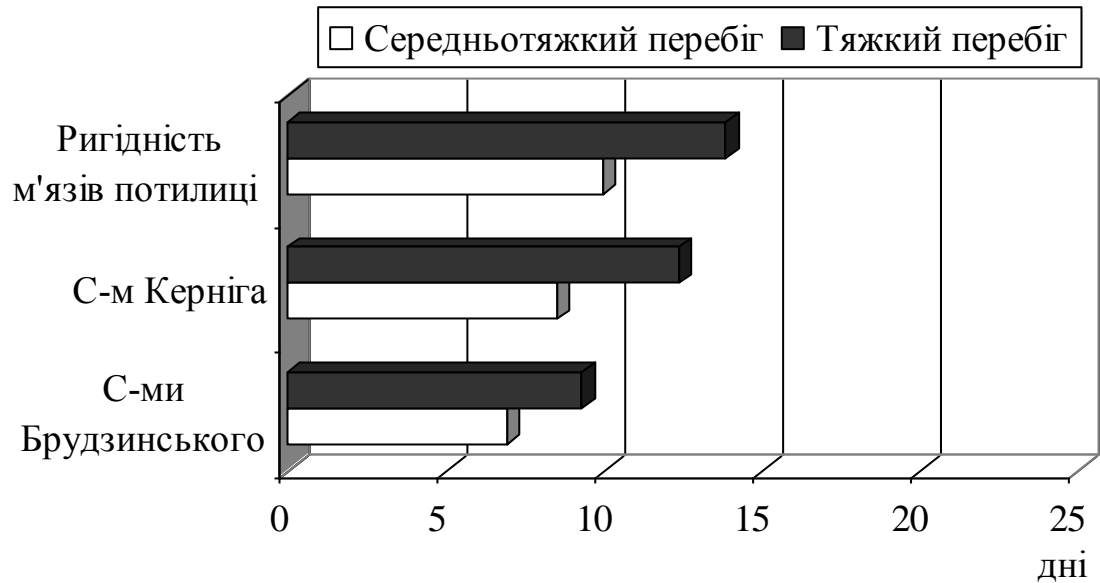


Рис. 2.3 Тривалість основних менінгеальних симптомів у хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості хвороби

За даними люмбальної пункції ліквор у більшості хворих був прозорим, безбарвним, випливав частими краплями, а в деякої частини пацієнтів - струменем, що свідчило про підвищення внутрічерепного тиску. Під час лабораторного дослідження ліквору плеоцитоз до 100 клітин у 1 мкл встановлений у 25,9% пацієнтів, від 100 до 300 клітин - у 51,2%, більше 300 клітин - у 22,9% хворих. У середньому плеоцитоз склав – $(232,4 \pm 18,36)$ клітин у 1 мкл. У мазках ліквору переважали лімфоцити. Вміст білка був нормальним або трохи підвищеним і склав в середньому $(0,37 \pm 0,03)$ г/л. Показники цукру і хлоридів у спинномозковій рідині істотно не відрізнялися від прийнятих фізіологічних норм $(3,54 \pm 0,26)$ ммоль/л і $(111,2 \pm 1,06)$ ммоль/л відповідно). Терміни перебування в стаціонарі коливалися від 11 до 39 днів і в середньому склали $(20,2 \pm 0,58)$ днів.

Всі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи:

Основну групу (69 осіб) склали хворі, які одержували аміксин на тлі загальноприйнятої терапії. Перебіг хвороби середньої тяжкості спостерігався в 47 пацієнтів, а тяжкий – у 22.

Контрольну групу (66 осіб) склали хворі, які одержували загальноприйнятую терапію і плацебо. У 45 пацієнтів спостерігався середньотяжкий перебіг ентеровірусного менінгіту, а в 21 – тяжкий (табл. 2.2).

У якості плацебо використовували таблетки, які не містили лікарських речовин і за зовнішніми ознаками не відрізнялися від аміксину .

Таблиця 2.2.

Розподіл обстежених хворих за групами у залежності від тяжкості ентеровірусного менінгіту і методу лікування

Перебіг хвороби	Групи (осіб)	
	Контрольна (загальноприйнята терапія+плацебо)	Основна (загальноприйнята терапія+ аміксин)
Середньої тяжкості	45	47
Тяжкий	21	22
Всього:	66	69

Вірогідні розбіжності між групами за статтю і віком не встановлені. Обстежені хворі протягом 2-3 місяців до початку хвороби не приймали препаратів інтерферонів, імуномодуляторів, стероїдних гормонів.

Стандартна (загальноприйнята) для серозних менінгітів терапія включала ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни. Крім того, хворі одержували дегідратаційну терапію (манітол, лазикс, фуросемід), дезінтоксикаційні (гемодез, 5% розчин глюкози, стандартні сольові розчини), а також симптоматичні засоби (анальгін, димедрол). У періоді реконвалесценції призначали ноотропіл, цинаризин, вітаміни групи В, алое.

Аміксин хворим основної групи призначали перорально за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а у 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще. Схема призначення плацебо в контрольній групі була аналогічною.

Спеціальні і загальні лабораторні дослідження в хворих, за якими спостерігали, проводилися триразово: під час надходження до стаціонару (1-3 день хвороби), через 12-14 днів від початку лікування і перед випискою (20-22 день). Люмбальну пункцію виконували під час надходження хворих до стаціонару. Контрольну пункцію (I) робили на 10-12 день лікування. Якщо плеоцитоз зберігався на 18-20 день лікування виконували другу контрольну пункцію (II). В поодиноких випадках люмбальні пункції робили надалі кожні 10-12 днів до повної санації ліквору.

Як контроль ефективності лікування аміксином використовували загальноприйняті показники, що характеризують клініку хвороби: тривалість захворювання, наявність ускладнень, а також враховували дані люмбальної пункції, динаміку основних показників імунологічного та інтерферонового статусів. Отримані дані порівнювали з аналогічними показниками в осіб, що одержували тільки загальноприйняту терапію.

2.2 Методи дослідження

I. Імунологічні дослідження робили за Ванічкіним А.А. та ін. (1990) [134]. Набір тестів для імунологічного обстеження включав визначення: 1) абсолютного вмісту лімфоцитів у крові ($10^9/\text{л}$), 2) відносної кількості Т-лімфоцитів (%) за *тестом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (E-РУК)*, 3) відносної кількості V_m -лімфоцитів (%) за *тестом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами миші (M-РУК)*, 4) субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, які мають хелперну і супресорну активність (%) за *навантажувальним тестом E-розеткоутворення лімфоцитів після їх інкубації з теофіліном*, 5) імуnoreгуляторного індексу (Тх/Тс). Для визначення абсолютного складу лімфоцитів визначали параметри загального клінічного аналізу крові - загальну кількість лейкоцитів ($10^9/\text{л}$) і відносну кількість лімфоцитів (%) у периферичній крові.

Забір 0,05 мл крові для імунологічних досліджень робили з безіменного пальця будь-якої руки в стерильну пластмасову трубочку, що служила одноразовим наконечником автоматичної піпетки. Переносили її в лунку планшета, що містила 1,8 мл дистильованої води, і ретельно перемішували для повного лізису еритроцитів. Через 35-40 сек. у лунку планшета доливали 0,2 мл розчину Хенкса 10-кратної концентрації.

Забір крові для визначення вмісту лімфоцитів і лейкоцитів робили в стерильний скляний капіляр до позначки (0,008 мл) і швидко переносили її в лунку планшета, що містила 0,1 мл 10%-ного розчину оцтової кислоти і перемішували, отриману суспензію поміщали в камеру Горяєва. Підраховували

кількість лімфоцитів і лейкоцитів у 20 великих квадратах із застосуванням об'єктива х40. Абсолютний вміст клітин у 1 мкл крові визначали за формулами:

$$\text{Лей} = \frac{K * a}{1000}, \text{ де Лей – вміст лейкоцитів у крові, тис/мкл}$$

a – кількість лейкоцитів, знайдених у 20 великих квадратах Горяєва

$$\text{Ли} = \frac{K * б}{1000}, \text{ де Ли – вміст лімфоцитів у крові, тис/мкл}$$

б – кількість лімфоцитів, знайдених у 20 великих квадратах Горяєва.

K – коефіцієнт перерахування (K=169).

Лейкоцити, що містилися в суспензії, отриманій в наслідку лізису еритроцитів у процесі забору крові, осаджували центрифугуванням планшета при 800 об/хв протягом 5 хвилин. Надосадову рідину зливали з планшета. До отриманого осаду лейкоцитів доливали 0,2 мл середовища 199, і одержували суспензію лейкоцитів.

Еритроцити барана (ЕБ) триразово відмивали і готували 0,5-0,8%-ву суспензію. Мишачі еритроцити (ЕМ) однократно відмивали і готували 0,1%-ву суспензію. Для визначення теоф.-РУК готували розчин теофіліну: 9 мг на 5 мл фізіологічного розчину і поміщали в термостат з температурою 56⁰С до повного його розчинення.

Брали два планшети для імунологічних реакцій (1-й для Е-РУК і М-РУК, 2-й - теоф.-РУК). У дві лунки 1-го планшета і в одну - 2-го вносили по 50 мкл суспензії лейкоцитів, у лунку М-РУК додатково - 25 мкл телячої сироватки в розведенні 1:5, у лунку теоф.-РУК - 50 мкл теофіліну. У лунки для визначення Е-РУК і теоф.-РУК додавали по 50 мкл ЕБ, у лунку для визначення М-РУК - 50 мкл ЕМ. Ретельно перемішували і залишали в термостаті за умов 37⁰С на 10 хвилин для Е-РУК і на 60 хвилин - для теоф.-РУК. Потім центрифугували 5 хвилин при 800 об/хв і поміщали в холодильник на 2 і 24 години відповідно. Фіксацію робили глютар-альдегідом (0,6%-вий розчин) по 20 мкл протягом 5 хв., після чого, центрифугували при 1500 об/хв, протягом 5 хвилин, скидали надосадову рідину, додавали по 100 мкл дистильованої води і знову скидали. Готували мазки, фіксували й офарблювали їх сумішшю 0,1 %-них розчинів

азура-II (24 мл) і еозину (20 мл), фіксували ще 10 хвилин, потім докрапивали зверху розчин азура-II. У препаратах підраховували кількість розеткоутворюючих лімфоцитів на 100 лімфоцитів. За розеткоутворюючу клітину вважали таку клітину, до якої прикріпилося 3 і більш еритроцитів. Підраховували % розеткоутворюючих лімфоцитів.

II. *Фагоцитарну активність нейтрофілів* визначали зі стафілококом (штам 209) за Стефані Д.В. і Вельтищевим Ю.Є. (1996) [129].

У пробірку, що містила 0,1 мл 5% розчину цитрату натрію, вливали 0,2 мл капілярної крові і додавали 0,1 мл 2-мільярдної суспензії мікроорганізмів. Інкубували 30 хвилин за умов 37⁰С. Із суспензії клітин і мікроорганізмів робили мазки, а суспензію, що залишилася, продовжували інкубувати ще протягом 1 години і знову робили мазки. Мазки фіксували сумішшю Никифорова й офарблювали за Романовським-Гімзе. Під мікроскопом переглядали 100 нейтрофілів, визначали кількість поглинених мікробів. Оцінка фагоцитозу *in vitro* робилася відповідно до фаз реакції: через 30 хвилин і 2 години. Поглинальну здатність клітин оцінювали за двома показниками: відсоток фагоцитозу (ВФ) - кількість фагоцитів на 100 нейтрофілів через 30 хвилин і 2 години інкубації (у відсотках), фагоцитарний індекс (ФІ) – середнє число мікробів на 1 фагоцит через 30 хвилин і 2 години інкубації. Про останню фазу фагоцитозу – переварювання – судили за коефіцієнтами відсотка фагоцитозу і фагоцитарного індексу (відношення відповідних показників, вивчених через 2 години контакту, до тих же показників через 30 хвилин). Фагоцитоз вважали завершеним за умов коефіцієнтів менше 1.

III. Вміст *імуноглобулінів А, М і G класів* визначали в плазмі крові методом простої радіальної імунодифузії за методом Манчини в модифікації Ванічкіна А.А. та співавт. (1990) [134]. Оцінку функціональної активності гуморального імунітету проводили з використанням вітчизняних діагностичних наборів. У шар агару, що містить диспергировані антитіла відповідного класу, вносили сироватку крові пацієнтів та інкубували у вологій камері 24 години для IgA і IgG та 48 годин для IgM. Після інкубації вимірювали діаметри кілець преципітації і визначали вміст імуноглобулінів.

IV. Дослідження *інтерферонового статусу* проводили на базі відділення імунології МІАП за методом Ершова Ф.И. і співавт. (1996) [34]. Цей метод включає визначення : 1) продукції лейкоцитами α -ІФН у відповідь на індукцію вірусом хвороби Ньюкастла (ВХН) *in vitro*, 2) продукції лейкоцитами γ -ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном (ФГА) *in vitro*, 3) рівня спонтанної продукції ІФН лейкоцитами *in vitro*, 4) титрів сироваткового ІФН.

Висловлюємо щиру подяку завідуючій відділенням, д.м.н., ст.наук.сп. Логіновій Н.С. за допомогу в проведенні досліджень.

Методи визначення біологічної активності інтерферону ґрунтуються на його здатності пригнічувати різні процеси, що відбуваються в клітинах під впливом вірусу, який розмножується. Показниками репродукції вірусу служать характерні цитопатичні зміни, утворення бляшок, синтез і нагромадження вірусних часток, зміна метаболізму заражених кліток. Оцінку активності інтерферону здійснювали на підставі визначення титру препарату, тобто його кінцевого розведення, що інгібує на 50% цитопатичну дію вірусу енцефаломіокардиту мишей на моношар клітин-фібробластів М-19.

Забір крові і підготовка матеріалу для досліджень

Кров брали з вени в обсязі 1,0 мл стерильним одноразовим шприцом та переносили у стерильну центрифужну пробірку, що містила 10-20 Од гепарину.

Підготовка проб для дослідження індукованого та спонтанного інтерферогенезу in vitro. В день забору крові у стерильних умовах в три центрифужні пробірки вносили по 800 мкл середовища RPMI-1640 із глютаміном (0,3 мг/мл) і гентаміцином (0,08 мг/мл) та по 100 мкл цільної венозної гепаринізованої крові. У першу пробірку додавали 100 мкл ВХН (для індукції α -ІФН), у другу – 100 мкл ФГА (для індукції γ -ІФН) та у третю – 100 мкл середовища RPMI-1640 (для індукції спонтанного ІФН). Кінцеве розведення крові 1:10, концентрація ВХН - 1 ЦПО/мл, концентрація ФГА — 5 мкг/мл. Вміст пробірок добре перемішували та поміщали у термостат (37°C на 24 години).

Після інкубації пробірок, не збовтуючи, відбирали проби і переносили у стерильні флакони. У пробу з ВХН вносили 1 н.НС1 до рН 2,0 для інактивації вірусу, яку проводили при +4°C протягом 72 годин.

Підготовка проб для дослідження вмісту сироваткового інтерферону. Кров, що залишилася, центрифугували при 800-1000 об/хв 10-15 хвилин та, не збовтуючи, відбирали сироватку і переносили у стерильний флакон.

Згідно з методикою, до титрування всі проби зберігали при +4°C та транспортували до відділення імунології МІАП у термосі на «сухому льоду». Титрування проводили у термін до 1 тижня з часу забору матеріалу.

Визначення активності ІФН. Рівень циркулюючого (сироваткового) ІФН визначали шляхом прямого титрування ІФН у сироватці венозної крові пацієнтів. Інтерферонову реакцію лейкоцитів визначали шляхом титрування ІФН, що виділявся в культуральне підтримуюче середовище після інкубації в ній суспензії гепаринізованої крові з відповідним індуктором (чи без індуктора – під час визначення рівня СПЛ).

Перед титруванням у пробу з інактивованим ВХН додавали 1 н. NaOH до рН 7,0. Титрування ІФН проводили в 96-лункових плоскодонних планшетах з диплоїдною культурою фібробластів людини М-19 у середовищі Ігла з додаванням 10% бичачої сироватки (10^5 кл/мл). Культуру в обсязі 200 мкл на 1 лунку вирощували 24-48 годин (до утворення суцільного моношару) при 37°C в атмосфері 3% CO₂.

За одиницю активності ІФН приймали величину, зворотну його розведенню, що затримує на 50% деструкцію моношару клітин-фібробластів М-19 вірусом енцефаломіокардиту мишей (Од/мл).

V. Статистична обробка отриманих результатів. Результати досліджень обробляли з використанням загальноприйнятих методів статистичного аналізу [123]. Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері в електронних таблицях Microsoft Excel 97 для Windows-95 за допомогою пакета статистичного аналізу.

Розраховували середню арифметичну величину ряду (M) та помилку середньої арифметичної (m) за формулою:

$$m = \frac{\delta}{\sqrt{n}},$$

де δ - середнє квадратичне вiдхилення;

n - число варіантів.

Середнє квадратичне вiдхилення, що характеризує рiзноманiтнiсть ознак у ряді, визначали за формулою:

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n-1}},$$

де α - дійсне вiдхилення варіант вiд дійсної середньої (V-M)

n - число варіантів.

За умов нормального (Гаусовського) розподілу в вибірці однотипних ознак для їхнього порівняння використовували критерій Стюдента (t). Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$. Отримані дані порівнювали з даними в здорових осіб (p_1) і з даними отриманими до початку терапії (p_2).

ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО ТА ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСІВ У ХВОРИХ НА ЕНТЕРОВІРУСНІ МЕНІНГІТИ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ

В даний час на прикладі безлічі вірусних захворювань доведений величезний вплив порушень в імунній системі організму людини на перебіг інфекційного процесу [15, 44]. Під час цього необхідно враховувати, що віруси двозначно взаємодіють з імунною системою хазяїна. З одного боку віруси є антигенними подразниками імунної системи, а з іншого - пригнічують функціональну активність клітин лімфоїдних органів і перетворюють їх у мішені для дії власних цитотоксичних механізмів, формуючи тим самим стан імунодепресії [41, 158]. Одним з механізмів впливу вірусів на імунологічну реактивність є порушення синтезу інтерферонів клітинами макроорганізму [34, 99, 118, 121, 131, 209]. Від швидкості включення системи ІФН у процес противірусного захисту організму залежить перебіг і наслідки захворювання [159, 160, 206, 216, 230].

Таким чином, вірогідні дані про спрямованість порушень імунної і інтерференової систем під час ентеровірусних менінгітів вкрай важливі, тому що вони дозволять глибше зрозуміти патогенетичні механізми цього захворювання та розробити адекватні та ефективні методи терапії.

3.1. Фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів і показники клітинного та гуморального імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування

Для вивчення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів і показників клітинного і гуморального імунітету до початку лікування обстежено 135 хворих на ентеровірусні менінгіти. З них у 92 осіб спостерігався середньотяжкий перебіг захворювання, у 43 – тяжкий. Для контролю ефективності проведеного лікування виділили *основну групу* (69 осіб), яка одержувала загальноприйнятту терапію та аміксин і *контрольну групу* (66 осіб), яка одержувала тільки загальноприйнятту терапію. Крім того було обстежено 30 *практично здорових осіб*.

Дані, отримані під час дослідження клітинного імунітету до початку лікування, у залежності від тяжкості перебігу хвороби представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Показники клітинного імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби ($M \pm m$)

Показники	Перебіг хвороби				Здорові особи, n=30	
	середньої тяжкості, n=92	p	тяжкий, n=43	p		
Лейкоцити, 10^9 /л	a	$6,98 \pm 0,32$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$7,24 \pm 0,42$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$6,82 \pm 0,23$
	\bar{b}	$7,31 \pm 0,31$		$7,57 \pm 0,43$		
Лімфоцити, (%)	a	$37,76 \pm 1,35^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$40,05 \pm 1,58^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$28,80 \pm 1,07$
	\bar{b}	$37,55 \pm 1,61^*$		$40,95 \pm 1,58^*$		
Лімфоцити, (10^9 /л)	a	$2,63 \pm 0,16^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$2,91 \pm 0,21^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$1,98 \pm 0,11$
	\bar{b}	$2,79 \pm 0,19^*$		$3,07 \pm 0,20^*$		
Т-лімфоцити, (%)	a	$31,62 \pm 0,99^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$24,10 \pm 1,21^{*+}$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$68,53 \pm 1,10$
	\bar{b}	$32,82 \pm 1,04^*$		$24,09 \pm 1,37^{*+}$		
Т-хелпери, %	a	$34,07 \pm 1,05^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$27,67 \pm 0,89^{*+}$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$49,57 \pm 0,10$
	\bar{b}	$34,94 \pm 0,96$		$25,64 \pm 1,36^{*+}$		
Т-супресори, %	a	$18,40 \pm 0,89^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$23,14 \pm 1,63^{*+}$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$16,30 \pm 0,64$
	\bar{b}	$18,53 \pm 0,95^*$		$23,59 \pm 1,44^{*+}$		
ІРІ (Тх/Тс)	a	$2,14 \pm 0,18^*$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$1,37 \pm 0,15^{*+}$	$p_{a,\bar{b}} > 0,05$	$3,16 \pm 0,12$
	\bar{b}	$2,21 \pm 0,16^*$		$1,22 \pm 0,12^{*+}$		

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p_1 < 0,05$;
 + - різниця статистично вірогідна між показниками під час середньотяжкого і тяжкого перебігу хвороби, $p_2 < 0,05$;
 а – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію;
 б – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію + аміксин.

Отримані дані свідчать про те, що в хворих на ентеровірусні менінгіти на початку захворювання на тлі яскравих клінічних проявів мав місце відносний та абсолютний лімфоцитоз. Як встановлено (табл. 3.1), виразність лімфоцитозу не залежала від тяжкості захворювання. Однак, поряд з підвищенням загальної кількості лімфоцитів, встановлене зниження відсотка Т- і V_M -лімфоцитів, більш виражене під час тяжкого перебігу захворювання. Так, у

хворих середньої тяжкості відносна кількість Т-лімфоцитів (Е-РУК) була знижена в середньому в 2 рази, а під час важкого перебігу захворювання майже в 3 рази (рис. 3.1). Показники вмісту V_M -лімфоцитів (М-РУК) були знижені менш значно (на 35% і 42% відповідно в порівнянні з показниками в практично здорових людей), (табл. 3.2).

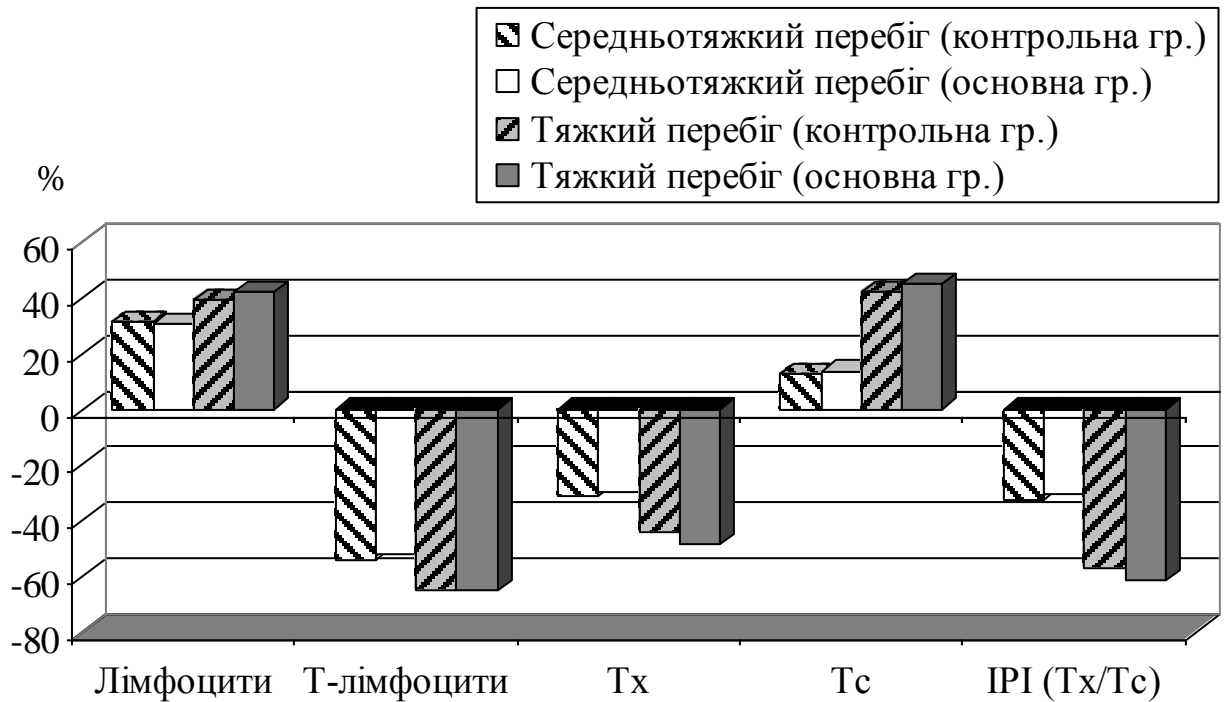


Рис. 3.1 Відхилення (в відсотках) показників клітинного імунітету від показників у здорових осіб до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби

Під час дослідження субпопуляційного складу Т-лімфоцитів в периферичній крові до початку лікування відзначено, що під час середньотяжкого перебігу захворювання спостерігалось зниження кількості теофілінрезистентних клітин ($E_{\text{тфр}}$ -РУК-Т-хелпери) у середньому на 31% ($p < 0,05$) і деяке підвищення кількості теофілінчутливих клітин ($E_{\text{тфч}}$ -РУК-Т-супресори) – на 13%. Під час важкого перебігу захворювання зміна субпопуляційного складу Т-лімфоцитів мала аналогічну спрямованість, однак, була більш вираженою ($p < 0,05$). Дисбаланс даних субпопуляцій призвів до вірогідного зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ), що свідчить про виражену імуносупресію в таких хворих (табл. 3.1, рис. 3.2). Різниця між показниками в основній та контрольній групах була статистично невірогідна.

Для визначення функціональної активності V_M -лімфоцитів на початку захворювання досліджували вміст сироваткових імуноглобулінів: IgA, IgM, IgG. Отримані нами дані приведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Показники гуморального імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби ($M \pm m$)

Показники		Перебіг хвороби				Здорові особи, n=30
		середньої тяжкості, n=92	p	тяжкий, n=43	p	
V_M -лімфоцити, (%)	а	4,82±0,23*	$p_{a,b} > 0,05$	4,52±0,28*	$p_{a,b} > 0,05$	7,90±0,23
	б	5,40±0,26*		4,59±0,38*		
Ig A, г/л	а	1,25±0,06*	$p_{a,b} > 0,05$	0,95±0,09*	$p_{a,b} > 0,05$	1,88±0,05
	б	1,24±0,06*		0,90±0,07*		
Ig M, г/л	а	1,73±0,06*	$p_{a,b} > 0,05$	1,76±0,11*	$p_{a,b} > 0,05$	1,06±0,04
	б	1,75±0,06*		1,80±0,10*		
Ig G, г/л	а	12,35±0,36	$p_{a,b} > 0,05$	12,09±0,26	$p_{a,b} > 0,05$	12,0±0,2
	б	12,47±0,32		11,95±0,28		

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p_1 < 0,05$;
 + - різниця статистично вірогідна між показниками під час середньотяжкого і тяжкого перебігу хвороби, $p_2 < 0,05$;
 а – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію;
 б – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію + аміксин.

Як видно з табл. 3.2, на початку захворювання в хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігалось зниження рівня IgA та підвищення рівня IgM в сироватці крові. Зміни у рівні вище згаданих імуноглобулінів були більш виражені під час тяжкого перебігу захворювання ($p < 0,05$). Рівень IgG в обох групах відповідав показнику в здорових осіб (табл. 3.2). Вірогідної різниці між показниками в основній та контрольній групах не виявлено.

Найважливішою характеристикою функції гранулоцитів є оцінка їх фагоцитарної активності. Отримані нами дані приведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Показники фагоцитозу в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби ($M \pm m$)

Показники		Перебіг хвороби				Здорові особи, n=30
		середньої тяжкості, n=92	p	тяжкий, n=43	p	
ВФ _{0,5ч} , %	а	43,91±1,31*	p _{а,б} >0,05	40,29±1,68*	p _{а,б} >0,05	59,1±1,07
	б	44,59±1,37*		42,41±1,32		
ВФ _{2ч} , %	а	39,31±0,93*	p _{а,б} >0,05	35,57±1,72*	p _{а,б} >0,05	51,6±0,84
	б	37,81±1,16*		34,41±1,34*		
ФI _{0,5ч}	а	1,81±0,05*	p _{а,б} >0,05	1,65±0,08*	p _{а,б} >0,05	2,25±0,03
	б	1,88±0,08*		1,70±0,09		
ФI _{2ч}	а	1,55±0,06*	p _{а,б} >0,05	1,48±0,07*	p _{а,б} >0,05	1,86±0,05
	б	1,59±0,07*		1,43±0,08*		
ПЗФ	а	0,78±0,02	p _{а,б} >0,05	0,82±0,06	p _{а,б} >0,05	≤ 1
	б	0,78±0,04		0,69±0,03		

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p_1 < 0,05$;
 + - різниця статистично вірогідна між показниками під час середньотяжкого і тяжкого перебігу хвороби, $p_2 < 0,05$;
 а – показники в хворих, що одержували загальноприйнятту терапію;
 б – показники в хворих, що одержували загальноприйнятту терапію + аміксин.

Встановлено, що до початку лікування в хворих на менінгіт ентеровірусної етіології мало місце зниження фагоцитарної активності нейтрофілів без порушення завершеності фагоцитозу. Виявлено пряму залежність ступеню порушення фагоцитозу від тяжкості хвороби, ($p < 0,05$). Як випливає з табл. 3.3, різниця показників до початку лікування в хворих, що одержували тільки загальноприйнятту терапію і в тих, що одержували загальноприйнятту терапію + аміксин, статистично невірогідна.

Таким чином, наші дослідження показали, що в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування, на тлі розпалу клінічної картини захворювання, мали місце значні порушення в системі імунітету, які стосувалися як кількісних показників імунокомпетентних клітин, так і їх функціональної активності. Це

свідчить про наявність у даних хворих вторинного імунодефіциту. Виявлено тенденцію до більшої виразності даних змін під час важкого перебігу хвороби.

3.2. Концентрація сироваткового інтерферону, продукція α -, γ -ІФН лейкоцитами та СПЛ *in vitro* у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування

До початку терапії в 135 хворих на ентеровірусні менінгіти вивчені показники інтерферонового статусу. Розподіл за групами був тим самим, як під час дослідження показників імунного статусу (див. п. 3.1.).

Згідно з отриманими даними, у більшості хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігались вірогідні зміни в системі інтерферогенезу. Так, на тлі високої лихоманки, вираженого інтоксикаційного і менінгеального синдромів, встановлене підвищення рівня сироваткового ІФН, у середньому в 3 рази в хворих середньої тяжкості та в 2 рази – в тяжких у порівнянні з даними у здорових осіб (табл. 3.4). Однак можна припустити, що зареєстроване підвищення цього показника недостатньо для розвитку клітинами організму стану несприйнятливості до вірусних інфекцій, який, як відомо з даних літератури, прямо пропорційний рівню сироваткового ІФН [34].

Таблиця 3.4

Показники інтерферонового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби ($M \pm m$)

Показники		Перебіг хвороби				Здорові особи, n=30
		середньої тяжкості, n=92	p	тяжкий, n=43	p	
1		2	3	4	5	6
Сир. ІФН, од/мл	а	12,31±1,19*	$p_{a,b} > 0,05$	9,0±1,39* ⁺	$p_{a,b} > 0,05$	4,83±0,49
	б	14,17±1,07*		7,55±1,18* ⁺		
СПЛ, од/мл	а	6,53±0,67*	$p_{a,b} > 0,05$	9,52±1,21* ⁺	$p_{a,b} > 0,05$	3,87±0,32
	б	7,13±0,77*		10,91±1,32* ⁺		
α -ІФН, од/мл	а	13,16±1,23**	$p_{a,b} > 0,05$	5,86±0,88* ⁺	$p_{a,b} > 0,05$	72,53±5,41
	б	14,72±1,29*		6,64±0,92* ⁺		

Продовження табл. 3.4.

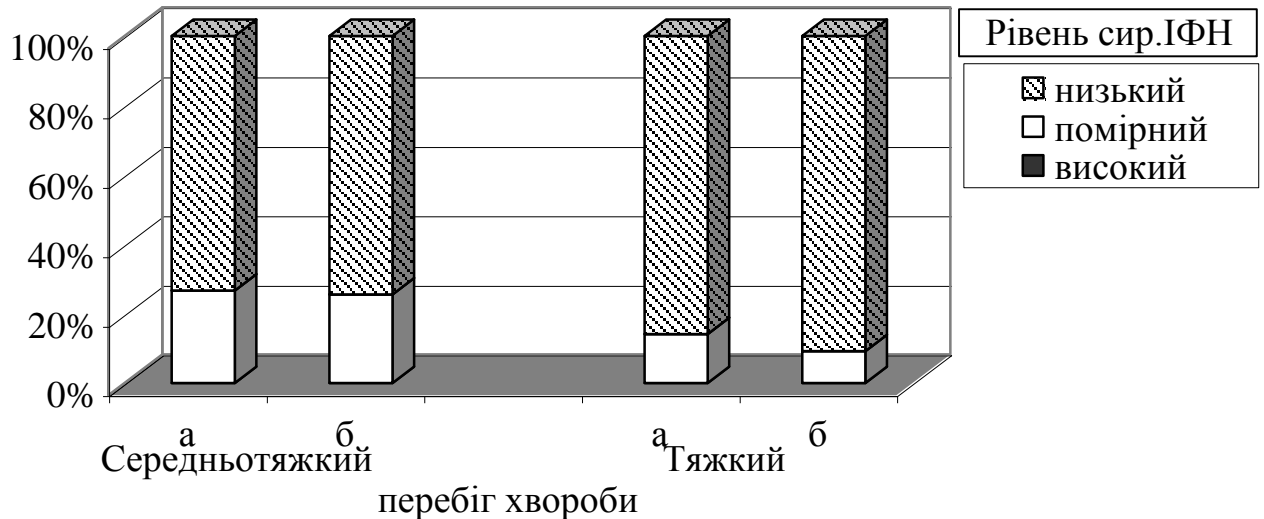
1		2	3	4	5	6
γ- ІФН, од/мл	а	6,07±0,57*	p _{а,б} >0,05	3,05±0,37* ⁺	p _{а,б} >0,05	23,57±2,06
	б	5,91±0,55*		2,55±0,41* ⁺		

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p_1 < 0,05$;
 + - різниця статистично вірогідна між показниками під час середньотяжкого і тяжкого перебігу хвороби, $p_2 < 0,05$;
 а – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію;
 б – показники в хворих, що одержували загальноприйнятну терапію + аміксин.

Під час оцінки індивідуальних титрів сироваткового інтерферону виявлено, що низький рівень інтерферону під час середньотяжкого перебігу хвороби спостерігався в 35,9% пацієнтів, які одержували тільки загальноприйнятну терапію, та у 38,0% осіб, що приймали аміксин (титри сироваткового інтерферону склали < 12 од/мл). Під час тяжкого перебігу хвороби низький рівень інтерферону виявлений у 46,5% хворих, які лікувалися аміксином, і в 41,9% осіб контрольної групи. Помірна продукція під час середньотяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту визначена в 13,05% осіб основної групи та у 13,05% осіб, що одержували плацебо (титр сироваткового інтерферону - від 16 од/мл до 48 од/мл), а під час тяжкого перебігу хвороби - у 4,7% та в 6,9% відповідно. Високий рівень сироваткового інтерферону (титр - > 64 од/мл) не виявлений ні в основній, ні в контрольній групі.

Відзначено, що в хворих з низькими титрами сироваткового інтерферону клінічна картина захворювання була найбільш вираженою: мали місце порушення свідомості аж до коми, виражений інтоксикаційний синдром, осередкова симптоматика, у частини хворих виявляли патологічні рефлексії. Це, на нашу думку, свідчить про серйозні ушкодження нервової системи у хворих на ентеровірусні менінгіти з низьким інтерферогенезом.

Виразність інтерферонової відповіді в хворих на ентеровірусні менінгіти по сироватковому ІФН до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби представлена на рис. 3.3.



а – показники у хворих, які отримували загальноприйнятую терапію

б – показники у хворих, які отримували загальноприйнятую терапію+аміксин

Рис. 3.3. Відсоток хворих на ентеровірусні менінгіти з низьким, помірним та високим рівнем сироваткового інтерферону до початку лікування в залежності від тяжкості хвороби

Як видно з рис. 3.3, показники продукції сироваткового ІФН до початку терапії в порівнюваних групах вірогідно не відрізнялися.

Під час дослідження спонтанної та індукованої інтерференової відповіді лейкоцитів *in vitro* встановлено, що на висоті клінічних проявів ентеровірусного менінгіту спостерігалось підвищення рівня СПЛ. Так, встановлено, що в пацієнтів середньої тяжкості цей показник склав $(7,13 \pm 0,77)$ од/мл в основній групі і $(6,53 \pm 0,67)$ од/мл - в контрольній. У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби рівень СПЛ був вірогідно вище, ($p_2 < 0,05$) і склав $(10,91 \pm 1,32)$ од/мл і $(9,52 \pm 1,21)$ од/мл відповідно (табл. 3.4).

Крім того, встановлене вірогідне зниження інтерферонпродукуючої активності лейкоцитів *in vitro* у відповідь на індуктори α - і γ -ІФН. Причому, виявлена зворотна залежність інтерференогенної активності лейкоцитів від ступеня тяжкості захворювання. Так, у хворих зі середньотяжким перебігом захворювання рівень α -ІФН склав у середньому $(13,16 \pm 1,23)$ од/мл в осіб, які одержували загальноприйнятую терапію, і $(14,72 \pm 1,29)$ од/мл в осіб, які одержували поряд із загальноприйнятою терапією аміксин. Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту рівень α -ІФН був нижче та склав у

середньому ($5,86 \pm 0,88$) од/мл і ($6,64 \pm 0,92$) од/мл відповідно. Рівень γ -ІФН так само був вірогідно вище у середньотяжких хворих і склав ($6,07 \pm 0,57$) од/мл у контрольній групі і ($5,91 \pm 0,55$) од/мл в основній групі (у тяжких хворих – ($3,05 \pm 0,37$) од/мл і ($2,55 \pm 0,41$) од/мл відповідно). Це свідчить про більш глибокі зміни інтерферогенезу в хворих з тяжким перебігом ентеровірусного менінгіту. До початку терапії статистично вірогідної різниці між показниками в осіб, які одержували загальноприйнятту терапію та в осіб, які одержували загальноприйнятту терапію + аміксин не виявлено.

Істотним моментом у дослідженні системи ІФН є визначення її взаємозв'язку із системою імунітету. Нами отримані дані про те, що в хворих на ентеровірусні менінгіти зниження інтерферогенної активності лейкоцитів взаємозалежно зі зниженням кількості Т- і В-лімфоцитів. Як відомо з даних літератури, основними продуцентами α -ІФН вважаються макрофаги і В-лімфоцити, а γ -ІФН - Т-хелпери, до того ж для синтезу α -ІФН необхідна присутність Т-клітин [56]. Отже, з великою імовірністю можна припустити, що інтерферонова система в хворих на ентеровірусні менінгіти характеризується пригніченням диференцировки і дисбалансом функціональної активності лімфоцитів, наслідком чого є різке зниження продукції α - і γ -ІФН, яке корелює з тяжкістю інфекційного процесу.

Резюме:

Отримані нами дані свідчать про наявність у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку терапії ознак вторинного імунодефіциту більш виражених під час тяжкого перебігу хвороби. Зокрема, визначається зниження кількості Т- і В_м-лімфоцитів, зміна субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (зниження кількості Т-хелперів і деяке підвищення кількості Т-супресорів, зменшення імунорегуляторного індексу), погіршення показників фагоцитозу в порівнянні з показниками в практично здорових осіб. Крім того, установлене зниження рівня IgA і підвищення рівня IgM у сироватці крові пацієнтів. Зміна інтерферогенезу виражалася в недостатньому підвищенні рівня сироваткового ІФН і СПЛ та вірогідному зниженні здатності лейкоцитів

продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індуктори (ВХН і ФГА відповідно).

Вищезазначене обґрунтовує застосування препаратів, що здатні індукувати вироблення ендогенних інтерферонів клітинами організму, в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти. Одним з таких препаратів є аміксин.

Матеріали 3 глави опубліковані в наступних роботах:

1. Никитин Е.В., Майстренко О.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция// Сучасні інфекції. - №3. – 2002. – С. 69-73.
2. Майстренко О.М. Вплив аміксину на інтерфероновий статус, показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ентеровірусний менінгіт// Інфекційні хвороби. - №2. – 2003. – С. 71-75.
3. Нікітін Є.В., Кульчицька (Майстренко) О.М., Ніколаєвська І.В. Вплив аміксина на імунний статус хворих на ентеровірусні менінгіти// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 128-129.
4. Майстренко О.М. Стан інтерфероногенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти і його корекція аміксином// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Керовані інфекції”, Івано-Франківськ, 2003. – Тернопіль, 2003. - С. 128-129.

ВПЛИВ АМІКСИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕНТЕРОВІРУСНИХ МЕНІНГІТІВ, ПОКАЗНИКИ ФАГОЦИТОЗУ, КЛІТИННОГО, ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ

В даний час пошук ефективних препаратів, що могли б прямим чи опосередкованим чином впливати на ентеровіруси, залишається вкрай актуальним.

Нашими дослідженнями встановлено, що до початку лікування в хворих на ентеровірусні менінгіти мали місце ознаки вторинного імунодефіциту, найбільш виражені під час важкого перебігу хвороби. Зокрема, виявлено значне пригнічення та дисбаланс інтерферогенезу, а також погіршення показників фагоцитозу та імунного статусу, що вимагає медикаментозної корекції. Вищезазначене обґрунтовує застосування імуномодуляторів та індукторів ендогенних ІФН у комплексній терапії даного захворювання.

Одним із препаратів, які відповідають цим вимогам, на наш погляд, є аміксин. Препарат дозволений до використання як противірусний препарат у Росії та на Україні, реєстраційне посвідчення № 3495 від 23 липня 1998 року.

Для оцінки ефективності досліджуваних методів терапії всі пацієнти були поділені на дві групи:

Основну групу (69 осіб) склали хворі, які одержували загальноприйнятую терапію і аміксин. З них перебіг хвороби середньої тяжкості спостерігався в 47 пацієнтів, а тяжкий – у 21.

Хворі **контрольної групи** (66 осіб), одержували загальноприйнятую терапію та плацебо. З них у 45 пацієнтів спостерігався середньотяжкий перебіг ентеровірусного менінгіту, а в 21 – тяжкий.

Під загальноприйнятною терапією мали на увазі стандартну для серозних менінгітів схему лікування, яка включає ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни. Крім того, хворі одержували дегідратаційну терапію (манітол, лазикс, фуросемід), дезінтоксикаційні (гемодез, 5% розчин глюкози, стандартні сольові розчини), а також симптоматичні засоби (анальгін, димедрол). У періоді реконвалесценції призначали ноотропіл, цинаризин, вітаміни групи В, алое.

Аміксин хворим основної групи призначали перорально за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а у 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще. Схема призначення плацебо в контрольній групі була аналогічною.

Як контроль ефективності лікування аміксином використовували загальноприйнятні показники, що характеризують клініку хвороби, тривалість захворювання, наявність ускладнень, а також враховували дані спинномозкової пункції, динаміку основних показників імунологічного та інтерферонового статусів. Отримані дані порівнювали з аналогічними показниками в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію і плацебо.

З огляду на те, що показники фагоцитозу, імунного та інтерферонового статусів в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію та в осіб, які приймали на тлі загальноприйнятої терапії аміксин, до початку лікування вірогідно не відрізнялися, ми вважаємо можливим, для зручності викладу, об'єднати дані показники обох груп в одну.

4.1. Оцінка клінічної ефективності аміксину в хворих на ентеровірусні менінгіти

Під час оцінки ефективності досліджуваних методів лікування враховували динаміку скарг пацієнтів, тривалість основних клінічних проявів ентеровірусного менінгіту, терміни санації ліквору, частоту розвитку ускладнень, а також тривалість перебування в стаціонарі.

Хворі на ентеровірусні менінгіти надходили до стаціонару в середньому на 2-3 день хвороби. Практично у всіх осіб, що надійшли, спостерігалось підвищення температури тіла. Причому субфебрильна лихоманка була тільки в 20,7% пацієнтів, у більшій частині осіб, які спостерігалися, температура тіла підвищувалася до 38-39°C, іноді до 40°C. В одного пацієнта захворювання розвилось на тлі нормальної температури тіла. Нашими дослідженнями встановлено, що тривалість гарячкової реакції залежала від тяжкості хвороби і методу застосованої терапії. Так, в осіб зі середньотяжким перебігом менінгіту, які одержували аміксин, лихоманка тривала в середньому на 1,64 дня менше, ніж в осіб контрольної групи. Під час тяжкого перебігу менінгіту в хворих

основної групи лихоманковий період також був вірогідно менше і склав – (4,45±0,36) дні, у контрольній групі – (6,38±0,39) днів (табл. 4.1).

Поряд з цим, у 13 хворих (19,7%), які одержували тільки загальноприйнятту терапію, спостерігалася двохвильова лихоманка. Повторний підйом температури тіла приходився в середньому на 12-14 день захворювання. Лихоманка досягала субфебрильних значень, тривала 3-4 дні і супроводжувалася поверненням або посиленням менінгеального синдрому та погіршенням самопочуття пацієнтів. У групі хворих, які одержували загальноприйнятту терапію та аміксин, повторного підвищення температури тіла в процесі лікування визначено не було.

Тривалість основних скарг хворих на ентеровірусні менінгіти представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Тривалість (в днях) суб'єктивних симптомів ентеровірусного менінгіту в залежності від тяжкості хвороби і методу терапії (M±m)

Ознаки	Середньотяжкий перебіг хвороби		Тяжкий перебіг хвороби	
	Контрольна група, n=45	Основна група, n=47	Контрольна група, n=21	Основна група, n=22
Головний біль	7,58±0,37	5,0±0,33*	13,38±0,84	8,23±0,74*
Запаморочення	5,10±0,38	2,55±0,18*	7,11±0,89	4,56±0,61*
Біль під час руху очей	3,43±0,27	2,04±0,14*	4,86±0,47	2,85±0,55*
Нудота	2,84±0,21	1,66±0,14*	5,26±0,64	2,58±0,40*
Слабкість	15,02±0,56	9,11±0,32*	23,38±1,40	13,64±0,84*

Примітка. * - різниця показників в основній та контрольній групах статистично вірогідна, p<0,05

З табл. 4.1 випливає, що тривалість скарг у хворих, які приймали аміксин, була вірогідно меншою, ніж у контрольній групі. Так головний біль, на тлі застосування аміксіну, в осіб середньої тяжкості спостерігався протягом

(5,0±0,33) днів, проти (7,58±0,37) днів у осіб, що приймали плацебо (p<0,05). Під час важкого перебігу ентеровірусного менінгіту цей показник склав 8,23±0,74 днів і (13,38±0,84) днів відповідно (p<0,05). Біль під час руху очних яблук турбувала хворих середньої тяжкості в основній групі (2,04±0,14) дні (у контрольній групі – (3,43±0,27) дня (p<0,05)). Запаморочення в пацієнтів, які одержували терапію з включенням аміксину, було менш вираженим, а його тривалість у середньотяжких хворих була в середньому в 2 рази, а у тяжких – у 1,7 разу коротшою. Блювота в основній групі зникла в більшій частині пацієнтів у перший же день прийому аміксину, тоді як в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, спостерігалася повторна блювота. Нудота на тлі прийому аміксину турбувала хворих так само менш довгостроково, ніж у контрольній групі (p<0,05). Більшість пацієнтів, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, пред'являли скарги на слабкість різного ступеню виразності аж до виписки зі стаціонару, тоді як в осіб, які приймали аміксин, під час середньотяжкого перебігу хвороби цей показник склав (9,11±0,32) дня, під час важкого – (13,64±0,84) дня. Різниця в порівнянні з пацієнтами контрольної групи статистично вірогідна (p<0,05).

Дані про основні об'єктивні клінічні прояви ентеровірусного менінгіту в залежності від тяжкості хвороби і методу терапії представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Тривалість (в днях) об'єктивних симптомів ентеровірусного менінгіту в залежності від тяжкості хвороби і методу терапії (M±m)

Ознаки	Середньотяжкий перебіг хвороби		Тяжкий перебіг хвороби	
	Контрольна група, n=45	Основна група, n=47	Контрольна група, n=21	Основна група, n=22
1	2	3	4	5
Лихоманка	5,14±0,45	3,50±0,22*	6,38±0,39	4,45±0,36*
Гіперемія слизової зіву	4,92±0,19	4,47±0,16	5,20±0,33	5,25±0,58
Кон'юнктивіт,	3,39±0,18	2,94±0,19	4,89±0,34	4,16±0,45

склерит				
Продовження табл. 4.2				
1	2	3	4	5
Ригідність м'язів потилиці	11,55±0,53	8,49±0,38*	16,48±0,95	11,36±0,69*
Симптом Керніга	9,87±0,46	7,28±0,40*	14,68±0,60	10,11±0,65*
Симптоми Брудзинського	8,32±0,41	5,77±0,33*	10,79±1,11	7,93±0,61*
Зниження черевних рефлексів	12,06±0,47	11,29±0,49	12,50±0,84	11,24±0,87
Кількість ліжко-днів	21,47±0,89	16,45±0,63*	27,81±1,60	18,23±1,01*

Примітка. * - різниця показників в основній та контрольній групах статистично вірогідна, $p < 0,05$

Як видно з табл. 4.2, призначення аміксину хворим як зі середньотяжким перебігом хвороби, так і з тяжким, істотного впливу на тривалість таких симптомів як гіперемія зіву, ін'єкція судин склер і кон'юнктив, зниження черевних рефлексів не здійснювало ($p > 0,05$).

Особливої уваги заслуговує вплив аміксину на тривалість менінгеального синдрому (табл. 4.2). Так, у контрольній групі під час середньотяжкого перебігу менінгіту ригідність м'язів потилиці виявлялася на 25%, а під час тяжкого - на 29% довше, ніж в осіб, що приймали аміксин. Позитивний симптом Керніга в пацієнтів основної групи також визначався вірогідно менш довгостроково, ніж в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, і склав під час середньотяжкого перебігу хвороби ($7,28 \pm 0,40$) днів, а під час тяжкого – ($10,11 \pm 0,65$) днів (у контрольній групі – ($9,87 \pm 0,46$) днів і ($14,68 \pm 0,60$) днів відповідно, $p < 0,05$). На тлі застосування аміксину позитивні симптоми Брудзинського в хворих середньої тяжкості визначалися протягом ($5,77 \pm 0,33$) днів, у тяжких – ($7,93 \pm 0,61$) днів, у той час як в осіб, які одержували плацебо, цей показник склав ($8,32 \pm 0,41$) днів і ($10,79 \pm 1,11$) днів відповідно ($p > 0,05$).

Тривалість менінгеального синдрому в хворих на ентеровірусні менінгіти

у залежності від тяжкості хвороби і методу терапії ілюструє рис. 4.1.

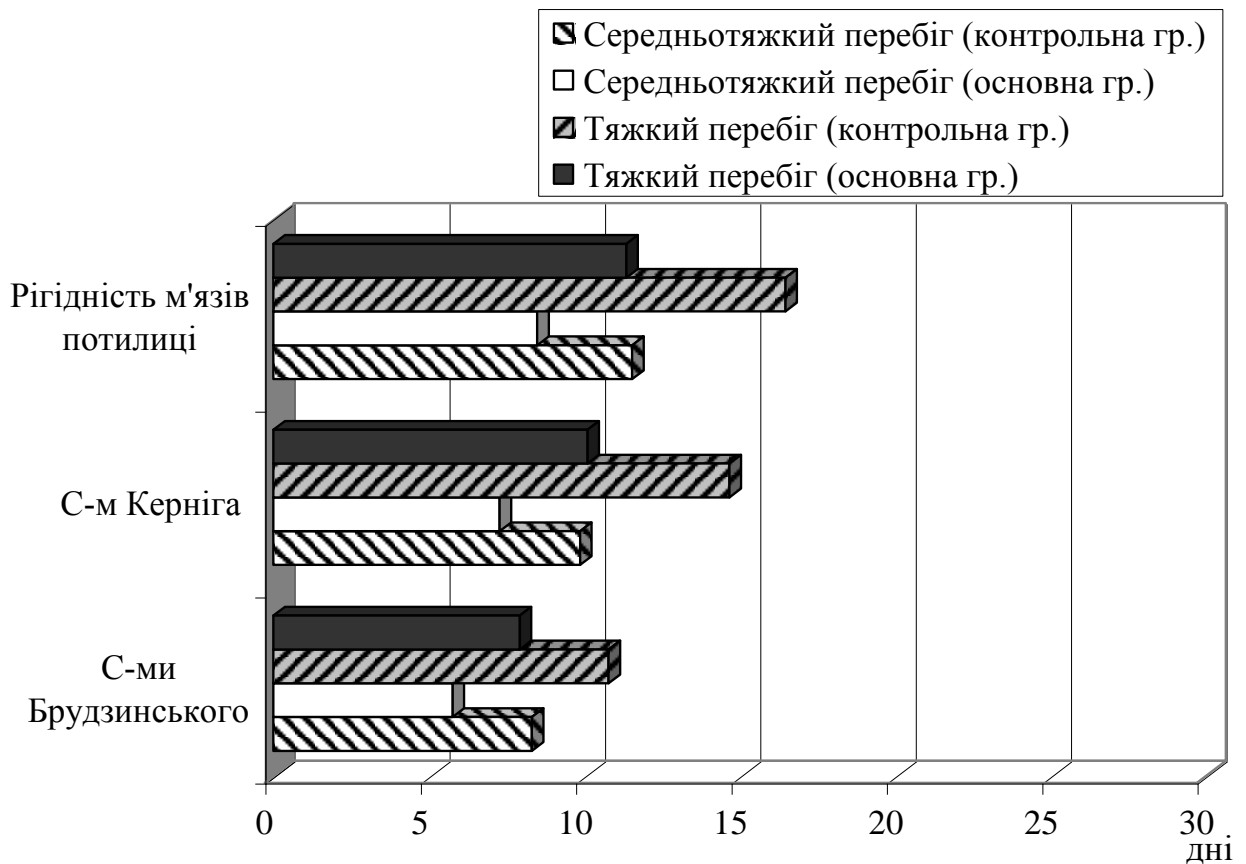


Рис. 4.1. Тривалість основних менінгеальних симптомів в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості хвороби і методу терапії

Наші спостереження показують, що в хворих, які приймали аміксин, значно скорочувався час перебування в клініці: у середньому на 5 днів під час середньотяжкого і на 9,5 днів – під час важкого перебігу захворювання (табл.4.2).

Слід зазначити, що в процесі лікування в трьох хворих, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, з'явилися ознаки осередкового ураження ЦНС: птоз, парез погляду, периферичний парез лицьового нерва, а в одного спостерігався рецидив захворювання. У хворих, які отримували у комплексній терапії аміксин, осередкова симптоматика не розвивалася, рецидивів не було.

Установлено, що тривалість санації ліквору також залежала від тяжкості хвороби та методу лікування і була вірогідно менше в хворих, які одержували

аміксин на тлі загальноприйнятої терапії (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка санації спинномозкової рідини в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості захворювання і методу терапії ($M \pm m$)

Перебіг хвороби		Кількість хворих із нормалізованим цитозом					
		на 10-12 день лікування (контрольна пункція I)		на 18-20 день лікування (контрольна пункція II)		Всього к 20 дню лікування	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Середньо-тяжкий	а (n=45)	8	17,7	32	71,1	40	88,8
	б (n=47)	27	57,4	20	42,6	47	100
Тяжкий	а (n=21)	-	-	15	71,4	15	71,4
	б (n=22)	5	22,7	15	68,2	20	90,9

Примітки: а – хворі, що одержували загальноприйнятту терапію;
б – хворі, що одержували загальноприйнятту терапію + аміксин.

Як впливає з табл. 4.3, під час середньотяжкого перебігу хвороби на 10-12 день лікування повна санація ліквору спостерігалася в 57,4% пацієнтів, які лікувалися аміксином, і тільки в 17,7% пацієнтів контрольної групи. На 18-20 день терапії в основній групі цитоз нормалізувався у всіх осіб, які спостерігалися, у той час як у 11,2% хворих, що одержували тільки загальноприйнятту терапію, за даними контрольної пункції (II) цитоз залишався підвищеним.

Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту, на 10-12 день лікування у всіх хворих, що приймали плацебо, зберігався підвищений цитоз, у той час як у 22,7% пацієнтів, що одержували аміксин, відбулася повна санація ліквору. На 18-20 день терапії помірний лімфоцитарний плеоцитоз у спинномозковій рідині визначався в 28,6% осіб, які одержували загальноприйнятту терапію, і тільки в 9,1% хворих, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин (табл. 4.3).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що додавання аміксину в комплексну терапію ентеровірусних менінгітів сприяє зменшенню тривалості лихоманки, суб'єктивних симптомів захворювання, таких як головний біль, запаморочення, біль під час руху очей, нудота, загальна слабкість. У хворих, які приймали аміксин, на більш ранніх етапах хвороби стають негативними менінгеальні симптоми: ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського, нормалізуються черевні рефлекси. Вірогідно коротше терміни санації ліквору та тривалість перебування хворих у стаціонарі, рідше спостерігаються ускладнення і рецидиви.

4.2 Вплив аміксину на фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів і показники клітинного та гуморального імунітету в динаміці хвороби

Під час обстеження хворих на ентеровірусні менінгіти до призначення їм лікування ми виявили наявність ознак вторинного імунодефіциту найбільш вираженого під час важкого перебігу хвороби. Зокрема, визначене зниження кількості Т- і В_м-лімфоцитів, зміна субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (зниження кількості Т-хелперів і деяке підвищення кількості Т-супресорів, зменшення імунорегуляторного індексу), погіршення показників фагоцитозу в порівнянні з показниками в практично здорових осіб. Крім того, спостерігалось зниження рівня IgA і підвищення рівня IgM у сироватці крові пацієнтів. Зазначені зміни імунного статусу супроводжувалися розпалом клінічної симптоматики захворювання.

Для оцінки ефективності комплексного лікування хворих на ентеровірусні менінгіти було проведено дослідження імунного статусу в контрольній (загальноприйнята терапія і плацебо) та основній групах (загальноприйнята терапія і аміксин) у залежності від методу та термінів лікування.

Результати імунологічного обстеження хворих середньої тяжкості в динаміці хвороби представлені в таблиці 4.4.

Динаміка показників клітинного імунітету в хворих на ентеровірусні
менінгіти зі середньотяжким перебігом хвороби
в залежності від методу лікування (M±m)

Показники	До лікування, n=92	На 12-14-у добу терапії		На 20-22-у добу терапії	Здорові особи, n=30
		а	б		
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,14±0,22	а	6,41±0,28	7,03±0,31	6,82±0,23
		б	6,44±0,29	6,88±0,30	
Лімфоцити, (%)	37,65±1,05*	а	35,38±1,25*	33,76±1,21* ⁺	28,80±1,07
		б	34,40±1,20*	28,17±1,19 ⁺	
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	2,71±0,12*	а	2,26±0,13 ⁺	2,30±0,13 ⁺	1,98±0,11
		б	2,21±0,12 ⁺	1,92±0,11 ⁺	
Т-лімфоцити, (%)	32,24±0,72*	а	39,53±0,96* ⁺	45,24±0,01* ⁺	68,53±1,10
		б	59,59±1,02* ⁺	69,51±1,01 ⁺	
Тх, %	34,51±0,71*	а	42,04±0,88* ⁺	43,80±0,86* ⁺	49,57±0,10
		б	46,64±0,85* ⁺	49,06±0,86 ⁺	
Тс, %	18,47±0,65*	а	18,11±0,71*	17,42±0,79 ⁺	16,30±0,64
		б	17,34±0,68 ⁺	15,91±0,69 ⁺	
ІРІ (Тх/Тс)	2,17±0,12*	а	2,49±0,12* ⁺	2,77±0,15* ⁺	3,16±0,12
		б	2,87±0,11 ⁺	3,37±0,16 ⁺	

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
+ - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, n=45
б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин, n=47

Як видно з таблиці 4.4, на 12-14-й день терапії в хворих середньої тяжкості на тлі стихання основних клінічних проявів в обох групах спостереження встановлене підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів. Однак, у пацієнтів, які не одержували аміксин, підвищення цього показника було менш значним. Так, в основній групі кількість Т-лімфоцитів підвищилася на 85%, а в контрольній - тільки на 23%. Показники імунного статусу у тяжких хворих на ентеровірусні менінгіти представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Динаміка показників клітинного імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти з тяжким перебігом хвороби в залежності від методу лікування ($M \pm m$)

Показники	До лікування, n=43		На 12-14-добу терапії	На 20-22-у добу терапії	Здорові особи, n=30
Лейкоцити, 10^9 /л	7,41±0,30	а	6,45±0,51	6,58±0,46	6,82±0,23
		б	6,46±0,38	6,74±0,47	
Лімфоцити, (%)	40,51±1,11*	а	38,09±1,28*	36,29±1,20* ⁺	28,80±1,07
		б	36,77±1,21* ⁺	31,18±1,20 ⁺	
Лімфоцити, (10^9 /л)	2,99±0,14*	а	2,40±0,18* ⁺	2,41±0,27* ⁺	1,98±0,11
		б	2,36±0,15* ⁺	2,16±0,18 ⁺	
Т-лімфоцити, (%)	24,09±0,91*	а	36,19±1,35* ⁺	43,81±1,36* ⁺	68,53±1,10
		б	53,73±1,36* ⁺	67,27±1,33 ⁺	
Тх, %	26,63±0,83*	а	35,81±1,10* ⁺	43,09±1,09* ⁺	49,57±0,10
		б	42,09±1,10* ⁺	47,59±1,09 ⁺	
Тс, %	23,37±1,07*	а	21,48±1,11*	19,48±1,07* ⁺	16,30±0,64
		б	19,68±1,10* ⁺	17,27±1,05 ⁺	
ІРІ (Тх/Тс)	1,29±0,10*	а	1,78±0,13* ⁺	2,26±0,12* ⁺	3,16±0,12
		б	2,36±0,16* ⁺	2,45±0,15 ⁺	

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, $n=21$
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин, $n=22$

З табл. 4.5 випливає, що на 12-14 день лікування під час тяжкого перебігу хвороби підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів було так само більш виражене в осіб, які приймали аміксин. Так, в основній групі даний показник підвищився в середньому на 51%, а в контрольній - тільки на 30%. Під час цього в більшості хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, зберігалися такі симптоми як ригідність м'язів потилиці і позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів, які лікувалися аміксином, у даний період захворювання менінгеальні симптоми були негативними.

Також слід зазначити, що на тлі застосування аміксіну в хворих на ентеровірусні менінгіти, спостерігалось більш виражене підвищення відносної кількості Т-хелперів у порівнянні з хворими контрольної групи ($p < 0,05$). Так, у хворих середньої тяжкості, які одержували аміксин, цей показник склав $(46,64 \pm 0,85)\%$, а в тих, що приймали плацебо, – $(42,04 \pm 0,88)\%$. Під час тяжкого перебігу хвороби кількість Т-хелперів склала $(42,09 \pm 1,10)\%$ в осіб основної групи і $(35,81 \pm 1,10)\%$ - у хворих, які одержували загальноприйнятту терапію. В обох групах спостереження показники Т-супресорів мали тенденцію до зниження в порівнянні з даними під час надходження, однак, вірогідна різниця встановлена тільки в пацієнтів, які лікувалися аміксіном (табл. 4.4 і 4.5). На тлі менш вираженого дисбалансу субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих, які приймали аміксин, спостерігалось більш раннє стихання клінічних проявів ентеровірусного менінгіту – у середньому на 2-3 дні раніше зникали скарги, скорочувалася тривалість менінгеального та інтоксикаційного синдромів.

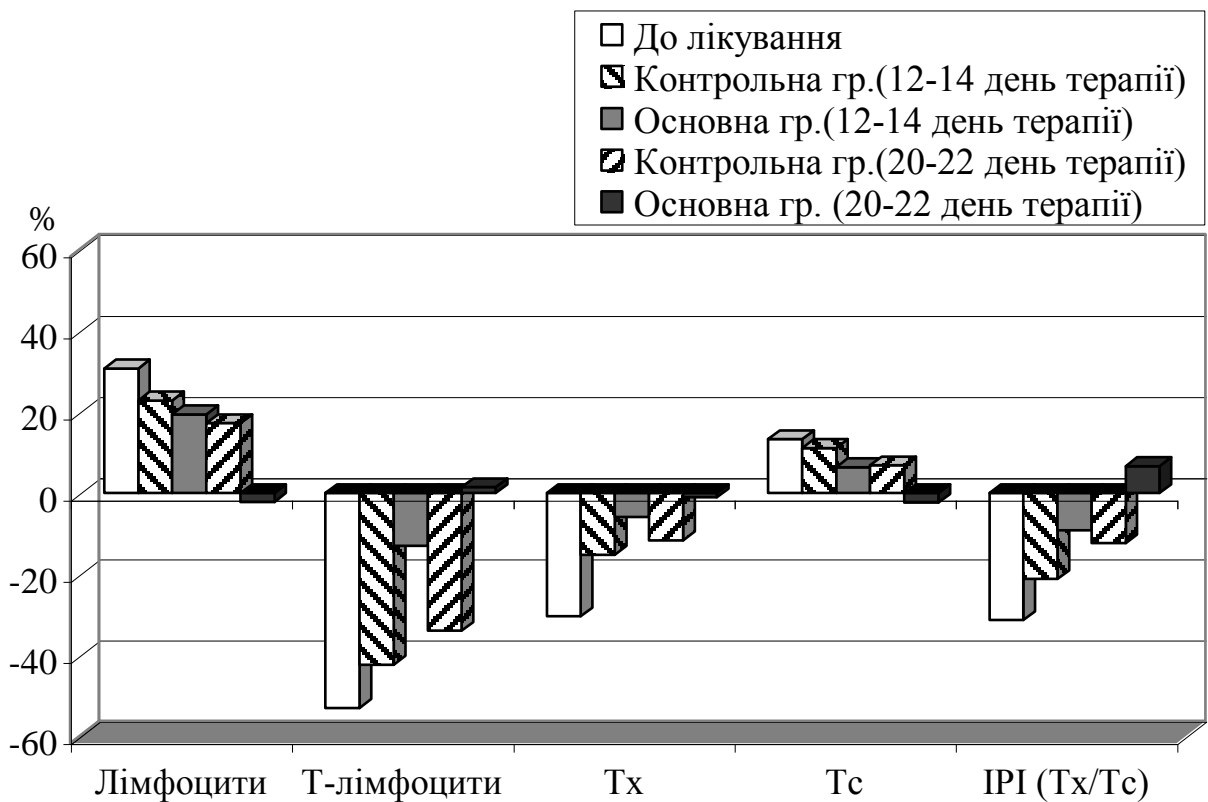


Рис. 4.2. Відхилення (в відсотках) показників клітинного імунітету від показників у здорових осіб під час середньотяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в динаміці хвороби в залежності від методу лікування

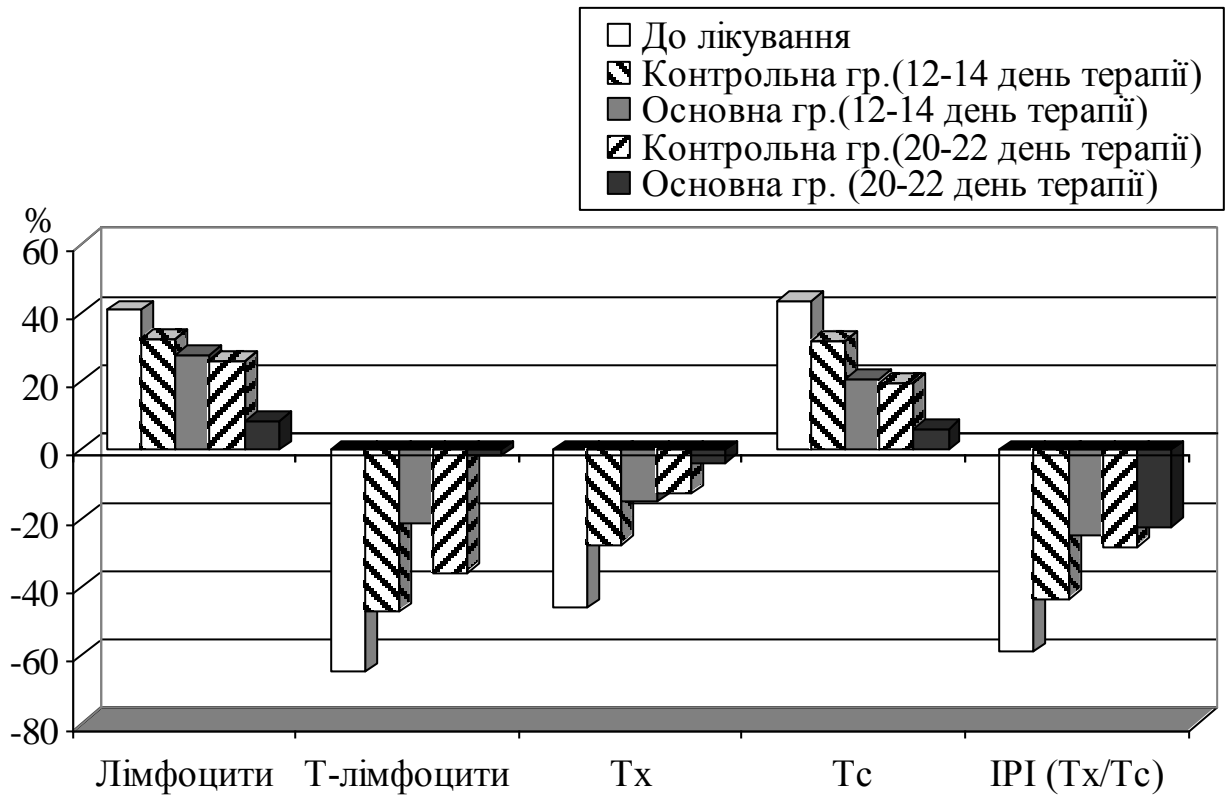


Рис. 4.3. Відхилення (в відсотках) показників клітинного імунітету від показників у здорових осіб під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в динаміці хвороби в залежності від методу лікування

Оцінка показників фагоцитарної активності нейтрофілів є найважливішою характеристикою їх функції. Динаміка показників фагоцитарної функції нейтрофілів у хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від методу лікування відображена в таблицях 4.6 та 4.7.

Таблиця 4.6.

Показники фагоцитозу в хворих на ентеровірусні менінгіти в динаміці хвороби і в залежності від методу лікування ($M \pm m$) (середньотяжкий перебіг)

Показники	ВФ _{0,5ч} , %	ВФ _{2ч} , %	ФІ _{0,5ч}	ФІ _{2ч}	ПЗФ	
1	2	3	4	5	6	
До лікування, n=92	44,26±0,94*	38,54±0,75*	1,84±0,05*	1,58±0,04*	0,78	
На 12-14-у добу терапії	а	41,62±1,04*	36,07±1,03*	1,73±0,05*	1,45±0,05*	0,74
	б	56,62±1,04 ⁺	49,06±1,07 ⁺	2,25±0,07 ⁺	1,83±0,06 ⁺	0,71

Продовження табл. 4.6.

1		2	3	4	5	6
На 20-22-у добу терапії	а	57,47±1,03 ⁺	50,53±1,03 ⁺	2,16±0,06 ⁺	1,74±0,06 ⁺	0,71
	б	61,11±1,04 ⁺	53,36±1,06 ⁺	2,32±0,07 ⁺	1,94±0,06 ⁺	0,73
Здорові особи, n=30		59,1±1,07	51,6±0,84	2,25±0,03	1,86±0,05	≤ 1

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, n=45
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин, n=47

Як впливає з табл. 4.6., на 12-14 день лікування в хворих основної групи зі середньотяжким перебігом менінгіту після закінчення курсу аміксіну спостерігалася нормалізація фагоцитарної активності, у той час як у хворих, які одержували плацебо, визначене деяке зниження цього показника, однак різниця в порівнянні з даними в практично здорових осіб була статистично невірогідна ($p > 0,05$). В даний період у частини хворих, які не приймали аміксин, спостерігався повторний підйом температури тіла, який супроводжувався погіршенням самопочуття пацієнтів і поверненням менінгеального синдрому. У хворих, які лікувалися аміксином, повторної хвилі лихоманки не спостерігалася.

Таблиця 4.7

Показники фагоцитозу в хворих на ентеровірусні менінгіти
 в динаміці хвороби в залежності від методу лікування ($M \pm m$)
 (тяжкий перебіг)

Показники		ВФ _{0,5ч} , %	ВФ _{2ч} , %	ФІ _{0,5ч}	ФІ _{2ч}	ПЗФ
1		2	3	4	5	6
До лікування, n=43		41,37±1,06*	34,98±1,07*	1,67±0,06*	1,45±0,05*	0,75
На 12-14-у добу терапії	а	37,05±1,30* ⁺	31,43±1,26* ⁺	1,44±0,07* ⁺	1,26±0,07* ⁺	0,74
	б	53,86±1,28* ⁺	47,81±1,33* ⁺	2,09±0,10 ⁺	1,77±0,09 ⁺	0,76
На 20-22-у добу терапії	а	53,23±1,26* ⁺	46,73±1,33* ⁺	2,17±0,09 ⁺	1,80±0,08 ⁺	0,73
	б	57,91±1,29 ⁺	50,59±1,32 ⁺	2,14±0,08 ⁺	1,81±0,08 ⁺	0,73

Продовження табл. 4.7.

1	2	3	4	5	6
Здорові особи, n=30	59,1±1,07	51,6±0,84	2,25±0,03	1,86±0,05	≤ 1

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, n=45
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин, n=47

Виходячи з даних табл. 4.7, під час важкого перебігу захворювання на 12-14 день терапії в пацієнтів, які одержували плацебо, спостерігалось вірогідне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у порівнянні з показниками до початку лікування, а в пацієнтів, які одержували аміксин, показники фагоцитозу покращилися, і вірогідно не відрізнялися від показників у здорових осіб ($p < 0,05$).

Таким чином, поліпшення основних показників клітинного імунітету і фагоцитозу в осіб, які приймали аміксин, супроводжувалося більш раннім стиханням клінічної картини захворювання. У більшості хворих основної групи вже на першому тижні прийому аміксину зникали скарги на головний біль, запаморочення, біль під час руху очей, нудоту. Пацієнтів, які лікувалися за загальноприйнятною схемою, аналогічні скарги турбували в середньому до кінця другого тижня терапії. Після закінчення курсу лікування аміксином в осіб основної групи ригідність м'язів потилиці не визначалася, а симптоми Керніга і Брудзинського були негативними. У хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, зазначені симптоми визначалися в середньому на 2-3 дні довше. Крім того, у 57,4% пацієнтів середньої тяжкості та у 22,7% тяжких хворих, які пройшли курс лікування аміксином, на 10-12 день терапії спостерігалася повна санація спинномозкової рідини. У той час як у контрольній групі під час середньотяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту санація ліквору спостерігалася тільки в 17,7% пацієнтів, а під час важкого - підвищений цитоз зберігався у всіх хворих.

На 20-22 день терапії на тлі відновлення загального стану і працездатності в більшості пацієнтів з менінгітом середньої тяжкості, які приймали аміксин, спостерігалася нормалізація всіх основних показників

клітинної ланки системи імунітету (відносного і абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів і імунорегуляторного індексу). У той час як у групі порівняння під час перебігу хвороби середньої тяжкості нормалізувався тільки абсолютний склад лімфоцитів і відносний склад Т-супресорів (табл. 4.4).

З табл. 4.5 випливає, що в періоді реконвалесценції у тяжкохворих, які приймали аміксин, всі основні показники клітинного імунітету статистично не відрізнялися від показників у здорових осіб, а в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, нормалізувався лише абсолютний склад лімфоцитів ($p < 0,05$). Під час цього в частини хворих, які одержували плацебо, зберігалися скарги на слабкість, швидке стомлення, зниження працездатності, емоційну лабільність.

Крім того, в даний період у хворих середньої тяжкості, які приймали аміксин, показники фагоцитарної активності залишалися в межах норми і склали $ВФ_{0,5ч} - (61,11 \pm 1,04)\%$, $ВФ_{2ч} - (53,36 \pm 1,06)\%$, $ФІ_{0,5ч} - (2,32 \pm 0,07)$, $ФІ_{2ч} - (1,94 \pm 0,06)$, ПЗФ - 0,73. В осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, дані показники досягли контрольних значень ($ВФ_{0,5ч} - (57,47 \pm 1,03)\%$, $ВФ_{2ч} - (50,53 \pm 1,03)\%$, $ФІ_{0,5ч} - (2,16 \pm 0,06)$, $ФІ_{2ч} - (1,74 \pm 0,06)$, ПЗФ - 0,71), однак, були нижчі, ніж в основній групі (табл. 4.6).

Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в хворих, які не одержували аміксин, нормалізувалися тільки показники фагоцитарного індексу, а в основній групі всі показники вірогідно не відрізнялися від даних у здорових осіб (табл. 4.7).

Встановлено, що у періоді реконвалесценції поряд з нормалізацією більшості показників клітинного імунітету і фагоцитозу в обох групах стан хворих значно покращився. Однак в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, зберігалося почуття слабості, спостерігалися підвищене стомлення, нестійкість психоемоційного стану, зниження працездатності. У той час як в осіб, які приймали аміксин на тлі загальноприйнятої терапії, загальний стан цілком відновився.

Крім того, у хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, санація спинномозкової рідини значно відставала від нормалізації самопочуття

пацієнтів. Так, на 18-20 день лікування помірний лімфоцитарний плеоцитоз у лікворі визначався в 11 (16,7%) хворих контрольної групи і тільки в 2 (2,9%) пацієнтів, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин.

Для вивчення впливу методу лікування ентеровірусного менінгіту на стан гуморальної ланки імунітету, зокрема на функціональну активність В-лімфоцитів, в обох групах досліджували склад сироваткових імуноглобулінів у динаміці хвороби. Отримані дані в хворих середньої тяжкості представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Показники гуморального імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти у динаміці хвороби в залежності від методу терапії ($M \pm m$) (середньотяжкий перебіг)

Показники	До лікування, n=92	На 12-14-у добу терапії		На 20-22-у добу терапії	Здорові особи, n=30
В _м -лімфоцити, (%)	5,12±0,18*	а	5,38±0,25*	6,76±0,27* ⁺	7,90±0,23
		б	6,98±0,25* ⁺	7,45±0,26 ⁺	
Ig A, г/л	1,24±0,04*	а	1,41±0,08*	1,53±0,09* ⁺	1,88±0,05
		б	1,59±0,06* ⁺	1,89±0,06 ⁺	
Ig M, г/л	1,75±0,04*	а	1,82±0,06*	1,89±0,06* ⁺	1,06±0,04
		б	1,99±0,05* ⁺	1,04±0,04 ⁺	
Ig G, г/л	12,41±0,24	а	12,59±0,25	15,28±0,26* ⁺	12,03±0,22
		б	13,12±0,28*	21,23±0,27* ⁺	

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятую терапію, $n=45$
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятую терапію + аміксин, $n=47$

З табл. 4.8 випливає, що на 12-14 день лікування на тлі поліпшення клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту ні в основній ні в контрольній групах нормалізації рівнів IgA і IgM у сироватці крові не визначено. Однак у пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби, які лікувалися аміксином, спостерігалось вірогідне підвищення рівня IgA і IgM ($p < 0,05$). Крім того, у хворих середньої тяжкості основної групи спостерігалось вірогідне підвищення кількості В_м-лімфоцитів ($p < 0,05$). Рівень IgA і IgM в осіб, що одержували загальноприйнятую терапію і плацебо, вірогідно не змінився ($p > 0,05$).

Статистично вірогідної різниці в рівнях IgG до лікування та в періоді стихання клінічних проявів хвороби не виявлено ні в основній ні в контрольній групах ($p > 0,05$).

Динаміка показників гуморального імунітету в хворих з тяжким перебігом хвороби в залежності від методу лікування представлена в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Показники гуморального імунітету в хворих ентеровірусним менінгітом у динаміці хвороби і в залежності від методу терапії ($M \pm m$) (тяжкий перебіг)

Показники	До лікування, n=92	На 12-14-у добу терапії		На 20-22-у добу терапії	Здорові особи, n=30
В _м -лімфоцити, (%)	4,56±0,24*	а	5,38±0,33*	6,29±0,33* ⁺	7,90±0,23
		б	6,23±0,32* ⁺	7,32±0,32 ⁺	
Ig A, г/л	0,93±0,06*	а	1,06±0,08* ⁺	1,23±0,07* ⁺	1,88±0,05
		б	1,18±0,09* ⁺	1,81±0,09 ⁺	
Ig M, г/л	1,78±0,07*	а	1,89±0,09*	1,82±0,08*	1,06±0,04
		б	2,11±0,06* ⁺	1,14±0,05 ⁺	
Ig G, г/л	12,02±0,19	а	12,14±0,27	12,65±0,29*	12,03±0,22
		б	12,42±0,25	19,76±0,27* ⁺	

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію, n=45
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин, n=47

Як видно з табл. 4.9, під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в хворих основної групи після закінчення курсу терапії аміксином, на тлі нормалізації самопочуття і відсутності менінгеальних симптомів, вірогідно підвищився відносний зміст В_м-лімфоцитів і рівень IgA у сироватці крові ($p < 0,05$). В осіб контрольної групи визначене вірогідне підвищення лише рівня IgA у сироватці крові ($p < 0,05$).

У періоді реконвалесценції відносний склад В_м-лімфоцитів у хворих середньої тяжкості, які одержували аміксин, нормалізувався. У пацієнтів, які приймали плацебо, цей показник підвищився в порівнянні з даними під час надходження, однак, був вірогідно нижче, ніж у здорових осіб (табл. 4.8). На тлі

застосування аміксіну в пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби до того ж нормалізувався склад IgA і IgM у сироватці крові і вірогідно підвищився склад IgG, ($p < 0,05$). У хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, спостерігалось підвищення рівнів IgA, IgM і IgG (табл. 4.8).

У тяжких хворих основної групи на 20-22 день терапії відносна кількість B_m -лімфоцитів, рівні IgA і IgM у сироватці крові статистично не відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Аналогічні показники в осіб, які не приймали аміксин, підвищилися, однак вірогідно відрізнялися від даних у здорових (табл. 4.9). Крім того, у хворих, які одержували загальноприйнятую терапію, до кінця періоду перебування в стаціонарі виявлялися астенизація, емоційна лабільність, зниження працездатності. Значно запізнювалися терміни санації ліквору.

Таким чином, застосування аміксіну в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти впливало на динаміку імунологічних показників і фагоцитоз. Про це свідчить нормалізація всіх основних показників клітинної ланки системи імунітету (відносного й абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторного індексу), показників гуморального імунітету (B_m -лімфоцитів, рівнів IgA та IgM) та відновлення фагоцитарної активності нейтрофілів у пацієнтів, які лікувалися аміксином.

Позитивна динаміка імунологічних показників у хворих на ентеровірусні менінгіти, які одержували аміксин, супроводжувалася більш раннім зворотним розвитком клінічної симптоматики: скорочувалися тривалість скарг, об'єктивних симптомів хвороби, терміни санації ліквору, а також частота ускладнень і рецидивів.

4.3. Вплив аміксіну на показники інтерферового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти в динаміці хвороби

Згідно з даними, отриманими під час дослідження інтерференової системи до початку лікування в більшості хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігались вірогідні зміни в системі інтерферогенезу. Так, на тлі яскравої клінічної картини серозного менінгіту, установлене деяке підвищення рівня

сироваткового ІФН і СПЛ. А також виявлене вірогідне зниження здатності лейкоцитів продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індуктори (ВБН і ФГА відповідно). Причому, виявлена зворотна залежність інтерфероногенної активності лейкоцитів від ступеня тяжкості захворювання.

Для оцінки ефективності комплексного лікування в контрольній (загальноприйнята терапія і плацебо) та основній групах (загальноприйнята терапія і аміксин) було проведено дослідження інтерференового статусу в динаміці захворювання в залежності від методу терапії. Отримані нами дані приведені в табл. 4.10 і 4.11.

Таблиця 4.10

Динаміка показників інтерференового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від методу і термінів терапії ($M \pm m$)
(перебіг середньої тяжкості)

Показники	До лікування, n=92	На 12-14 день лікування	На 20-22 день лікування	Здорові особи, n=30
Сироватковий ІФН, од/мл	13,26±0,79*	а	17,1±1,98*	34,67±2,64* ⁺
		б	49,02±3,65* ⁺	81,36±3,70* ⁺
СПЛ, од/мл	6,84±0,51*	а	5,93±0,62*	3,93±0,33 ⁺
		б	4,66±0,35 ⁺	3,26±0,21 ⁺
α -ІФН, од/мл	13,96±0,89*	а	38,58±2,85* ⁺	69,33±3,97 ⁺
		б	58,21±5,41 ⁺	101,79±7,64* ⁺
γ -ІФН, од/мл	5,99±0,39*	а	9,51±0,77* ⁺	29,89±2,81 ⁺
		б	27,74±2,82 ⁺	43,91±2,85* ⁺

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$;
+ - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$;
а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію; n=45
б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятну терапію + аміксин; n=47.

Як випливає з табл. 4.10, вже на 12-14-у добу терапії в пацієнтів, які одержували аміксин, спостерігалася тенденція до нормалізації показників інтерференового статусу, на тлі більш швидкого стихання клінічних проявів ентеровірусного менінгіту, ніж у хворих, які одержували тільки

загальноприйнятю терапію. Так, під час середньотяжкого перебігу хвороби, на тлі нормалізації температури тіла та припинення скарг, рівень сироваткового ІФН в осіб основної групи склав $(49,02 \pm 3,65)$ од/мл, тоді як в осіб, які одержували тільки загальноприйнятю терапію, цей показник був на рівні $(17,11 \pm 1,98)$ од/мл.

Динаміка інших показників системи інтерферону в хворих середньої тяжкості, які не одержували аміксин, була також значно менш виражена. Так, у контрольній групі рівень СПЛ практично не змінився в порівнянні з даними до початку терапії, а рівні α - і γ - ІФН, хоча і підвищилися, були значно нижче, ніж у хворих, які приймали аміксин (табл. 4.10). Крім того, у більшості пацієнтів, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, зберігалися скарги на виражену слабкість, періодичне запаморочення, психоемоційну лабільність. У той час як у хворих, які приймали аміксин, самопочуття нормалізувалося, а показники інтерферогенезу статистично не відрізнялися від показників у здорових осіб і склали: СПЛ – $(4,66 \pm 0,35)$ од/мл, α -ІФН – $(58,21 \pm 5,41)$ од/мл, γ -ІФН – $(27,74 \pm 2,82)$ од/мл.

Таблиця 4.11

Показники інтерференового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від методу і термінів терапії ($M \pm m$) (тяжкий перебіг)

Показники	До лікування, n=43	На 12-14 день		На 20-22 день	Здорові особи, n=30
1	2	3		4	5
Сироватковий ІФН, од/мл	$8,26 \pm 0,90^*$	а	$11,19 \pm 1,30^*$	$30,10 \pm 3,30^{*+}$	$4,83 \pm 0,49$
		б	$36,73 \pm 2,96^{*+}$	$63,27 \pm 4,88^{*+}$	
СПЛ, од/мл	$10,23 \pm 0,89^*$	а	$7,38 \pm 0,81^*$	$5,38 \pm 0,60^{*+}$	$3,87 \pm 0,32$
		б	$5,95 \pm 0,67^{*+}$	$3,64 \pm 0,36^+$	
α -ІФН, од/мл	$6,25 \pm 0,63^*$	а	$8,29 \pm 1,14^*$	$25,81 \pm 3,27^{*+}$	$72,53 \pm 5,41$
		б	$38,55 \pm 3,89^{*+}$	$95,27 \pm 8,52^{*+}$	

Продовження табл. 4.11

1	2	3		4	5
γ- ІФН, од/мл	2,77±0,27*	а	3,62±0,33*	13,24±1,61* ⁺	23,57±2,06
		б	18,45±2,07 ⁺	36,36±4,13* ⁺	

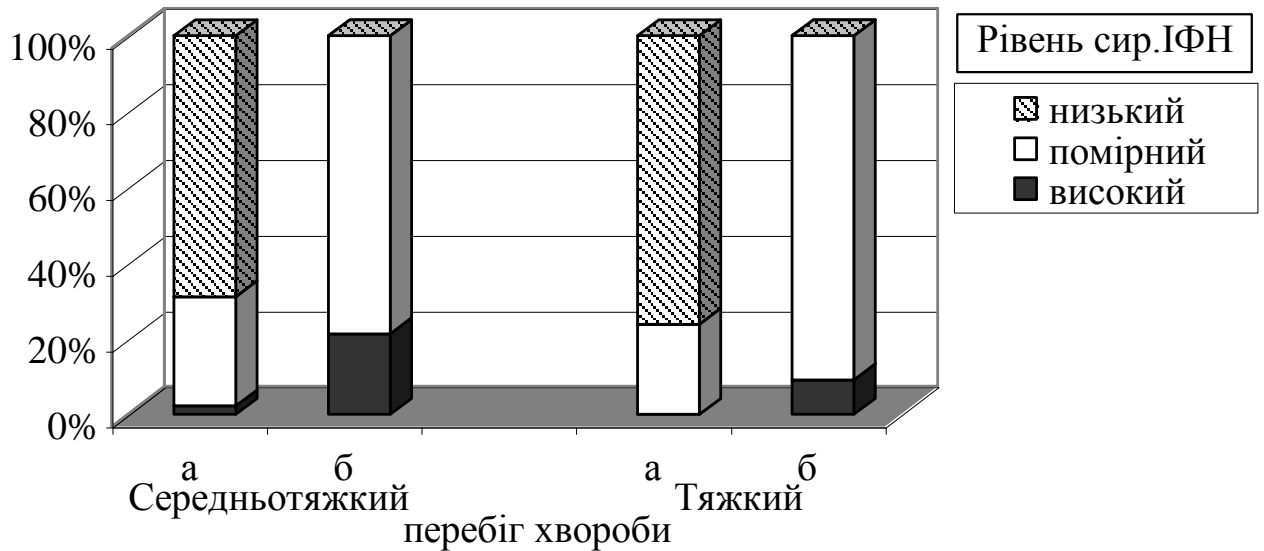
Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, $p < 0,05$;
 + - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, $p < 0,05$;
 а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію; $n=21$
 б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію + аміксин; $n=22$

Як видно з табл. 4.11, під час важкого перебігу ентеровірусного менінгіту в періоді стихання клінічних проявів у хворих, які лікувалися аміксином, рівні сироваткового ІФН і α-ІФН вірогідно підвищилися, рівень СПЛ – знизився, а рівень γ-ІФН досяг нормальних значень. У той же час, аналогічні показники в пацієнтів, які не приймали аміксин, практично не змінилися в порівнянні з показниками до початку терапії. Крім того, на тлі застосування аміксину спостерігалася більш рання санація ліквору. Так, на 10-12 день терапії повна санація спинномозкової рідини спостерігалася в 32 (46,4%) пацієнтів, що приймали аміксин, а в контрольній групі тільки в 8 (12,1%).

Як видно з рис. 4.4., виразність інтерференової відповіді залежала від методу терапії. Так, під час індивідуальної оцінки титрів сироваткового ІФН в хворих із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту, які одержували аміксин, виражена продукція ендogenous інтерферону визначена в 21,3% хворих (титри сироваткового інтерферону склали >64 од/мл), помірна - у 78,7% хворих (титри сироваткового інтерферону склали від 16 до 48 од/мл). Низька продукція сироваткового інтерферону в основній групі не спостерігалася. У хворих, які одержували загальноприйнятту терапію, виражена продукція ендogenous інтерферону відзначена лише в 2,2% хворих, помірна - у 28,9% і низька – у 68,9% (титри сироваткового інтерферону <12 од/мл).

Під час важкого перебігу хвороби виражена продукція сироваткового інтерферону спостерігалася в 9,1% осіб, які пройшли курс лікування аміксином. У хворих, які одержували загальноприйнятту терапію, вираженої продукції сироваткового інтерферону не спостерігалася. Помірна продукція відзначена в 90,9% пацієнтів, які приймали аміксин, і в 23,8% осіб

контрольної групи. У 76,2% пацієнтів на тлі загальноприйнятої терапії виявлена низька продукція сироваткового інтерферону. Хворих, які лікувалися аміксином, з низьким рівнем інтерферонової відповіді не було (рис. 4.4).



а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятую терапію

б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятую терапію + аміксин

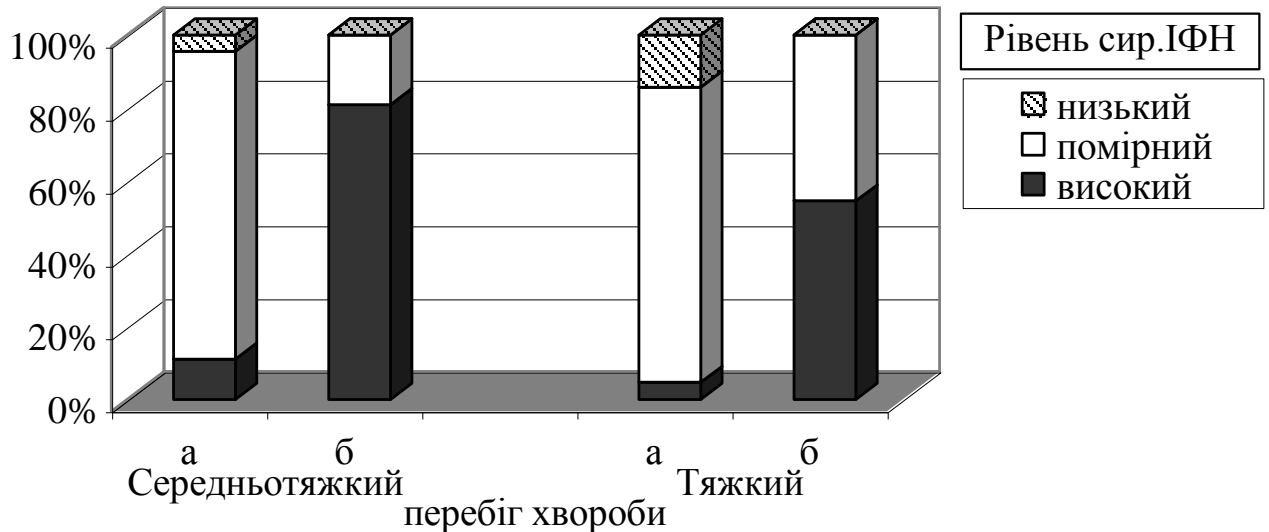
Рис. 4.4. Відсоток хворих на ентеровірусні менінгіти з низьким, помірним та високим рівнем сироваткового інтерферону на 12-14 день терапії в залежності від тяжкості хвороби.

Слід зазначити, що в осіб з низьким рівнем сироваткового інтерферону спостерігався більш повільний зворотний розвиток клінічних симптомів ентеровірусного менінгіту. Вони пред'являли скарги на головний біль, запаморочення, виражену слабкість, у частини хворих зберігалися позитивні менінгеальні знаки, мало місце повторне підвищення температури тіла. У той час як у більшості пацієнтів з високим або з середнім рівнем сироваткового інтерферону к 12-14 дню лікування скарг не було, ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського були негативними.

На 20-21 день терапії в обох групах спостерігалось подальше підвищення рівня сироваткового інтерферону, що супроводжувалося значним клінічним поліпшенням. Однак, у групі осіб, які одержували аміксин, підвищення даного показника було більш значним і склало $(81,36 \pm 3,70)$ од/мл у хворих середньої тяжкості і $(63,27 \pm 4,88)$ од/мл – у тяжких хворих. В осіб, які одержували загальноприйнятую терапію і плацебо, рівень сироваткового інтерферону склав

($34,67 \pm 2,64$) од/мл і ($30,10 \pm 3,30$) од/мл відповідно (табл.4.10 і 4.11).

Виразність продукції сироваткового інтерферону в періоді реконвалесценції у хворих основної і контрольної групи у відповідь на лікування ілюструє рис. 4.5.



а – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію

б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію + аміксин

Рис. 4.5. Відсоток хворих на ентеровірусні менінгіти з низьким, помірним та високим рівнем сироваткового інтерферону на 20-22 день терапії в залежності від тяжкості хвороби.

Під час оцінки індивідуальних титрів сироваткового інтерферону на 20-22 день лікування виявлено, що на тлі прийому аміксину в 80,9% пацієнтів середньої тяжкості та у 54,5% тяжких хворих спостерігався високий рівень інтерферону в крові (титри сироваткового інтерферону >64 од/мл). Тоді як у контрольній групі високий рівень інтерферону був визначений тільки в 11,1% хворих середньої тяжкості та у 4,7% тяжких хворих. У хворих з високим рівнем сироваткового інтерферону спостерігалось клінічне одужання: були відсутні скарги, цілком відновилася працездатність, не виявлялися менінгеальні симптоми. Нормалізація цитозу в спинномозковій рідині в більшості з них спостерігалася на 10-12 день лікування, в інших – на 18-20 день.

Помірна продукція сироваткового інтерферону визначена в 19,1% пацієнтів, які приймали аміксин, із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту і у 45,5% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби, а в контрольній групі в 84,5% і в 81% хворих відповідно (титри сироваткового інтерферону склали 16-48

од/мл). За умов помірного рівня інтерферонової відповіді, у частини пацієнтів зберігалися незначна слабкість, періодичне легке запаморочення, емоційна лабільність. Менінгеальні симптоми в даний період хвороби були негативними. Санація ліквору спостерігалася на 18-20 день терапії.

У 4,4% пацієнтів, які одержували плацебо, із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту і у 14,3% тяжких хворих, виявлена низька продукція сироваткового інтерферону (титри сироваткового інтерферону <12 од/мл). Хворих, які лікувалися аміксином, з низьким рівнем інтерферонової відповіді не було. Наявність низького рівня інтерферону в сироватці крові пацієнтів супроводжувалася скаргами на виражену слабкість, періодичний головний біль і запаморочення. Ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського були негативними, однак у багатьох пацієнтів зберігалася зниження черевних і сухожильних рефлексів. Нормалізація цитозу спинномозкової рідини відбувалася після 20 дня терапії. У трьох хворих, у яких протягом усього захворювання виявлялися низькі рівні сироваткового, α - і γ - інтерферонів, в періоді реконвалесценції з'явилися ознаки осередкової поразки ЦНС (птоз, парез погляду, периферичний парез лицьового нерва), а в одного – рецидив захворювання.

Слід зазначити, що в осіб з підвищеними титрами сироваткового інтерферону до лікування, після курсу лікування аміксином рівень сироваткового інтерферону підвищувався мало або помірно, у той час як спершу низький рівень сироваткового інтерферону в хворих на ентеровірусні менінгіти у процесі лікування значно підвищувався.

Під час вивчення інших показників інтерферонового статусу в хворих на ентеровірусні менінгіти на 20-22 день терапії виявлено, що рівень СПІЛ у хворих середньої тяжкості нормалізувався як в основній так і в контрольній групі ($p < 0,05$), а у тяжкохворих тільки в осіб, які приймали аміксин. Продукція лейкоцитами α - і γ - ІФН *in vitro* у відповідь на відповідні індуктори мала тенденцію до подальшого підвищення. Так, на 20-22 день лікування рівень α -ІФН у пацієнтів середньої тяжкості контрольної групи вірогідно не відрізнявся від показників у здорових осіб, тоді як у хворих, що отримували аміксин, він

був вірогідно вище ніж у практично здорових ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і стосовно продукції γ -ІФН (табл. 4.10).

У хворих з тяжким перебігом ентеровірусного менінгіту підвищення індукованої продукції α - і γ - ІФН лейкоцитами *in vitro* було менш вираженим. І якщо в пацієнтів, які одержували плацебо, у періоді реконвалесценції обидва показники були вірогідно нижче, ніж у здорових осіб, то в пацієнтів, які одержували аміксин, спостерігалася значне їх підвищення ($p < 0,05$, табл. 4.11).

Таким чином, у хворих на ентеровірусні менінгіти, які одержували аміксин, виявлений позитивний вплив препарату на індукцію ендogenous інтерферону, рівень СПЛ, а також продукцію лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*, що супроводжувалося скороченням тривалості суб'єктивних і об'єктивних симптомів захворювання, термінів санації ліквору, тривалості перебування в стаціонарі. Отримані результати доводять ефективність індуктора ендogenous інтерферону аміксину в комплексному лікуванні хворих на ентеровірусні менінгіти.

Наводимо виписки з двох історій хвороб пацієнтів, яких лікували за загальноприйнятою схемою:

Хворий С., 20 років, історія хвороби № 6173, надійшов у клініку інфекційних хвороб 27.07.98 року зі скаргами на підвищення температури тіла, нудоту, блювоту, сильний головний біль, світлобоязнь, біль під час руху очних яблук, слабкість.

Захворювання почалося 25.07.98 року гостро з підвищення температури тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$, головного болю. У наступні дні лихоманка наростала, головний біль став нестерпним, з'явилися нудота і блювота. Звернувся в Одеську інфекційну лікарню 27.07.99, госпіталізований.

Епід. анамнез: проживає в гуртожитку; контакт з інфекційними хворими заперечує; купався в морі напередодні хвороби. У цей період з морської води виділяли віруси ЕСНО і Коксакі.

Об'єктивно: Загальний стан тяжкий. Обличчя, шия гіперемовані. У свідомості, млявий, адинамічний. Температура тіла – $38,6^{\circ}\text{C}$. В зіві – яскрава гіперемія, мигдалини пухкі, зернистість задньої стінки глотки. У легенях везикулярний подих, хрипів немає. Серцева діяльність ритмічна, тахікардія, $\text{PS}=\text{ЧСС}=112$ уд/хв, задовільних властивостей; тони серця приглушені. Живіт м'який, доступний глибокої пальпації, безболісний. Печінка не збільшена, селезінка не доступна пальпації. Випорожнення оформлене. Діурез збережений. Ригідність

м'язів потилиці – виражена, симптоми Керніга і Брудзинського різко позитивні. Червні рефлекси знижені.

Дані люмбальної пункції: цитоз 235 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, тиск підвищений; під час мікроскопії - переважають лімфоцити; реакція Панді (-), білок 0,165г/л, цукор 3,9 ммоль/л, хлориди 119 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер. 5,0 ^т/л, Нв 162г/л, ЦП 0,9, L 6,0 ^т/л, е-1,п- 5, с- 64, л- 28, м- 2, ШОЕ 13 мм/год; *Імунологічний статус:* Лімфоцити 25%, 1,58 (10⁹/л), Тл 20%, Вл 3%, Тх 22%, Тс 38%, Тх/Тс 0,57, Ig А 0,37 г/л, IgМ 0,91 г/л, IgG 10,4 г/л; ВФ_{0,5ч} 27%, ВФ_{2ч} 31%, ФІ_{0,5ч} 1,0, ФІ_{2ч} 1,5, ПЗФ 1,72 *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 0-2 Од/мл, α-ІФН 0-2 Од/мл, γ-ІФН 0 Од/мл, СПЛ 4 Од/мл.

Встановлено діагноз: Серозний менінгіт, тяжкий перебіг. Хворий одержував стандартну терапію, яка включала ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни, дегідратаційну, дезінтоксикаційну терапію.

Протягом наступних двох тижнів зберігалася гіпертермія, скарги на сильний головний біль, нудоту, слабкість. Стан залишався тяжким, хворий був притомним, млявий, загальмований. Осередкової симптоматики, парезів, розладів чутливості і патологічних рефлексів не було. Менінгеальні знаки зберігалися. З кінця другого тижня перебування в стаціонарі стан хворого почав поліпшуватися, нормалізувалася температура тіла, менінгеальні знаки були слабо вираженими.

Дані люмбальної пункції: цитоз 106 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, впливав краплями; під час мікроскопії переважали лімфоцити, реакція Панді (++) , білок 0,33г/л, цукор 2,9 ммоль/л, хлориди 111 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* L 5,4 ^т/л, е-6, п- 5, с-44, л-43, м-2, ШОЕ 14 мм/год; *Імунологічний статус:* Лімфоцити 28%, 1,34 (10⁹/л), Тл 37%, Вл 6%, Тх 27%, Тс 29%, Тх/Тс 0,93, Ig А 0,45г/л, IgМ 2,09г/л, IgG 13,3г/л; ВФ_{0,5ч} 44%, ВФ_{2ч} 39%, ФІ_{0,5ч} 1,4, ФІ_{2ч} 1,3, ПЗФ 0,82. *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 2-4 Од/мл, α-ІФН 2-4 Од/мл, γ-ІФН 0-2 Од/мл, СПЛ 4-8 Од/мл.

Однак на 19-й день хвороби з'явилися скарги на оніміння лівої половини обличчя, утруднення закривання лівого ока, загальну слабкість. *Об'єктивно:* стан середньої тяжкості. Обличчя асиметричне, спостерігається згладженість лівої носо-губної складки, девіація язика вправо, знижена м'язова сила лівої кисті. *Висновок невропатолога:* Периферичний неврит лицьового нерва. Рекомендовано лікування (вітамін В1, прозерин, нікотинава кислота, плазмол). На тлі лікування спостерігалася деяка позитивна динаміка захворювання. 25.09.98. пацієнт виписаний зі стаціонару з залишковими явищами периферичного неврита лицьового нерва під спостереження невропатолога поліклініки.

Дані люмбальної пункції: цитоз 53 клітини в 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, впливав краплями; під час мікроскопії переважали лімфоцити, реакція Панді (++) , білок 0,33г/л, цукор 3,1 ммоль/л, хлориди 110 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер.4,8 ^т/л,

Hb143 г/л, ЦП 0,8, L 4,3 $\times 10^9$ /л, e-5, п-4, с-57, л-31, м-3, ШОЕ 6 мм/год.; *Імунологічний статус*: Лімфоцити 43%, 1,76 (10^9 /л), Тл36%, Вл 6%, Тх 34%, Тс 29%, Тх/Тс 1,17, ІgА 1,02г/л, ІgМ 1,95 г/л, ІgG 15,3 г/л; ВФ_{0,5ч}50%, ВФ_{2ч} 47%, ФІ_{0,5ч} 2,8, ФІ_{2ч} 2,2, ПЗФ 0,74 *Інтерфероновий статус*: сир.ІФН 8-16 Од/мл, α -ІФН 4-8 Од/мл, γ -ІФН 4-8 Од/мл, СПЛ 4-8 Од/мл.

Хвора Д., 25 років, історія хвороби № 7115, занедужала 16.09.99. Захворювання почалося гостро з підйому температури тіла до 38,6⁰С, періодичного головного болю, запаморочення. З'явилась дрібноплямиста висипка блідо-рожевого кольору, що локалізувалась, в основному, на бічних відділах шкіри грудей. Екзантема зникла через 3 дні без пігментації та лущення. З 25.09.99. стан хворої погіршився, головний біль став постійним, температура тіла підвищилась до 39,8⁰С, турбували нудота, позиви на блювоту, безсоння, біль під час руху очних яблук. 30.09.99. хвора доставлена лікарем СМД в інфекційне відділення Іллічівської районної лікарні. Об'єктивно: Стан середньої ваги, у свідомості, трохи загальмована, спостерігаються виражені менінгеальні симптоми, гіперестезія, тремор, асиметрія обличчя (опущений кут рота). Одержувала дегідратаційну, дезінтоксикаційну терапію і цефазолін. Люмбальну пункцію не робили.

2.10.99. хвору перевели в Одеську інфекційну лікарню. Загальний стан тяжкий, без свідомості. Температура тіла – 39,2⁰С. Шкіра бліда, слизові сухі. У зіві – гіперемія, зернистість задньої стінки глотки. Задишки немає. У легенях жорстке дихання, хрипів немає. Серцева діяльність ритмічна, тахікардія, PS=ЧСС=126 уд/хв; тони серця приглушені. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації. Печінка не збільшена, селезінка не пальпірується. Ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського різко позитивні. Черевні і сухожильні рефлекси знижені. Спостерігається згладженість носо-губної складки.

Дані люмбальної пункції: цитоз 510 клітин в 1 мкл, ліквор безбарвний, слабо мутний, тиск підвищений; під час мікроскопії переважали лімфоцити, реакція Панді (++) , білок 0,66г/л, цукор 3,57 ммоль/л, хлориди 122 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК*: ер.4,4 т/л, Hb 142г/л, ЦП 0,97, L 12,5 $\times 10^9$ /л, e-0, п-4, с-73, л-14, м-9, ШОЕ 17 мм/год. *Імунологічний статус*: Лімфоцити 46%, 3,82 (10^9 /л), Тл 30%, Вл 5%, Тх 29%, Тс 26%, Тх/Тс 1,11, ІgА 1,09 г/л, ІgМ 1,76 г/л, ІgG 11,9г/л; ВФ_{0,5ч}39%, ВФ_{2ч}32%, ФІ_{0,5ч}1,6, ФІ_{2ч} 1,3, ПЗФ 0,67 *Інтерфероновий статус*: сир.ІФН 2-4 Од/мл, α -ІФН 4-6 Од/мл, γ -ІФН 0-2 Од/мл, СПЛ 8-16 Од/мл.

Встановлено діагноз: Серозний менінгіт, тяжкий перебіг. Хвора одержувала стандартну терапію, яка включала постільний режим, дієтичне харчування, дегідратаційну, дезінтоксикаційну, десенсибілізуючу терапію, полівітаміни, рибоксин, цинарезин, ЛФК, масаж.

Протягом наступного тижня стан залишався тяжким, свідомість плутана, зберігалися висока гарячка, виражені менінгеальні знаки. Потім свідомість поступово відновилося,

покращилося самопочуття, турбував сильний головний біль, помірна лихоманка, запаморочення, менінгеальні знаки зберігалися. З 18.10.99. стан хворої став задовільним, але були скарги на слабкість, емоційну лабільність, зниження працездатності. Менінгеальні знаки слабо виражені. 25.10.99 хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані.

Дані люмбальної пункції: цитоз 44 клітини в 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, випливав краплями; під час мікроскопії переважали лімфоцити, реакція Панді (++) , білок 0,495г/л, цукор 2,52 ммоль/л, хлориди 120 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер.4,4 ^т/л, Нв 145 г/л, ЦП 0,9, L 3,5 ^т/л, е-2, п-4, с-62, л-26, м 6, ШОЕ 15 мм/год. *Імунологічний статус:* Лімфоцити 44%, 2,77 (10⁹/ л), Тл 37%, Вл 3%, Тх 38%, Тс 23%, Тх/Тс 1,65, ІgА 0,53 г/л, ІgМ 1,96 г/л, ІgG 13,7 г/л; ВФ_{0,5ч} 45%, ВФ_{2ч} 41%, ФІ_{0,5ч}2,7, ФІ_{2ч}2,3, ПЗФ 0,78 *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 8 Од/мл, α-ІФН 8 Од/мл, γ-ІФН 4-8 Од/мл, СПЛ 8 Од/мл.

Однак, 13.11.99. хвора знову надійшла в Одеську інфекційну лікарню зі скаргами на головний біль, запаморочення, зниження апетиту, слабкість, підвищення температури тіла. Історія хвороби № 8130.

Зі слів хворої 29.10.99. знову з'явилися різка слабкість, головний біль, субфебрильна лихоманка. 12.11.99. температура тіла підвищилася до 39,0⁰С, хвора звернулася в клініку інфекційних хвороб.

Об'єктивно: Під час надходження стан середньої ваги. Свідомість ясна. Обличчя, шия гіпереміровані. У зіві – яскрава гіперемія, мигдалини пухкі, зернистість задньої стінки глотки. У легенях везикулярний подих, хрипів немає. Серцева діяльність ритмічна, тахікардія, PS=ЧСС=96 уд/хв, задовільних властивостей; тони серця приглушені. Живіт м'який, доступний глибокої пальпації, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпірується. Випорожнення оформлене. Діурез збережений. Ригідність м'язів потилиці – слабо позитивна, симптоми Керніга і Брудзинського негативні. Черевні рефлекси в нормі. Осередкової неврологічної симптоматики немає.

З 14.11.99. підсилювався головний біль, була повторна блювота, наросла ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга став позитивним.

Дані люмбальної пункції: цитоз 260 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, випливав під підвищеним тиском; під час мікроскопії - переважають лімфоцити; реакція Панді (++) , білок 0,66 г/л, цукор 3,03 ммоль/л, хлориди 118 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер. 4,3 ^т/л, Нв 134 г/л, ЦП 0,9, L 4,3 ^т/л, е-2, п-2, с-65, л-26, м-5, ШОЕ 16 мм/год. *Імунологічний статус:* Лімфоцити 28%, 1,34(10⁹/ л), Тл 23%, Вл 4%, Тх 22%, Тс 35%, Тх/Тс 0,62, ІgА 0,45 г/л, ІgМ 0,91 г/л, ІgG 11,5 г/л; ВФ_{0,5ч} 35%, ВФ_{2ч}31%, ФІ_{0,5ч}1,7, ФІ_{2ч}1,6, ПЗФ 0,83. *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 0-2 Од/мл, α-ІФН 0-2 Од/мл, γ-ІФН 0 Од/мл, СПЛ 4-8 Од/мл.

Встановлено діагноз: Рецидив серозного менінгіту ентеровірусної етіології, перебіг середньої тяжкості. Призначено ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни, дегідратаційна, дезінтоксикаційна терапія та **аміксин** за схемою.

Вже через 3 дні самопочуття хворої покращилося, однак зберігалася легка слабкість, періодичне запаморочення, субфебрильна лихоманка. З 23.11.99. стан хворої задовільний, активна, скарг не пред'являє, температура тіла нормальна, менінгеальні знаки негативні, осередкової симптоматики немає. Виписана зі стаціонару в задовільному стані.

Дані люмбальної пункції: цитоз 8 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, тиск нормальний; під час мікроскопії - переважають лімфоцити; реакція Панді (+), білок 0,165 г/л, цукор 2,5 ммоль/л, хлориди 104 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер. $5,0 \cdot 10^9$ /л, Нв 143 г/л, ЦП 0,89, L $8,7 \cdot 10^9$ /л, е-3, п-2, с-64, л-29, м-2, ШОЕ 5 мм/год; *Імунологічний статус:* Лімфоцити 32%, $1,92 (10^9)$ /л, Тл 72%, Вл 7%, Тх 46%, Тс 18%, Тх/Тс 2,56, ІgА 2,14г/л, ІgМ 1,03 г/л, ІgG 17,6 г/л; ВФ_{0,5ч} 46%, ВФ_{2ч} 43%, ФІ_{0,5ч} 2,2, ФІ_{2ч} 1,5, ПЗФ 0,64 *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 32-64 Од/мл, α-ІФН 64 Од/мл, γ-ІФН 32-64 Од/мл, СПЛ 0-2 Од/мл.

Таким чином, на тлі загальноприйнятої стандартної терапії у частини хворих на ентеровірусні менінгіти виникають ускладнення та рецидиви, що супроводжується значним погіршенням імунного та інтерферонового статусів. Призначення аміксіну хворій з рецидивом ентеровірусного менінгіту сприяло покращенню показників імунної та інтерферонові систем і швидкому одужанню пацієнтки, рецидиви більше не повторювались.

Наступна історія хвороби також ілюструє вплив аміксіну на перебіг ентеровірусного менінгіту.

Хворий Л., 61 рік, історія хвороби № 6220, надійшов до Одеської інфекційної лікарні 28.08.98. зі скаргами на сильний головний біль, підвищення температури тіла, слабкість, нудоту, позиви на блювоту.

Зі слів родичів, занедужав 24.08.98., коли температура тіла хворого підвищилася до $38,5^{\circ}\text{C}$, з'явилися скарги на сильний головний біль, запаморочення. 27.08.98. хворий почав заговорюватися, перестав впізнавати родичів.

Об'єктивно: Стан тяжкий, у свідомості, але періодично заговорюється, збуджений. Температура тіла – $38,9^{\circ}\text{C}$. Шкіра чиста, язик обкладений білим нальотом, слизова ротоглотки гіперемована. У легнях везикулярний подих, хрипів немає. Серцева діяльність ритмічна, тахікардія, PS=ЧСС=106 уд/хв, задовільних властивостей; тони серця приглушені. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка не збільшена, селезінка не доступна пальпації. Випорожнення оформлене. Діурез збережений. Ригідність м'язів

потилиці – виражена, симптоми Керніга і Брудзинського різко позитивні. Черевні рефлексії знижені.

Дані люмбальної пункції: цитоз 48 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, випливав під підвищеним тиском; під час мікроскопії - переважають лімфоцити; реакція Панді (+), білок 0,33 г/л, цукор 3,0 ммоль/л, хлориди 109 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер. $5,0 \cdot 10^9$ /л, Нб 158 г/л, ЦП 0,93, L $4,8 \cdot 10^9$ /л, е-2, п-5, с-59, л-26, м-8, ШОЕ 20 мм/год. *Імунологічний статус:* Лімфоцити 28%, $1,91 (10^9)$ /л), Тл 26%, Вл 2%, Тх 17%, Тс 33%, Тх/Тс 0,51, IgA 0,46 г/л, IgM 0,76 г/л, IgG 10,6г/л; ВФ_{0,5ч} 36%, ВФ_{2ч} 27%, ФІ_{0,5ч} 2,0, ФІ_{2ч} 1,6, ПЗФ 0,60. *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 0-2 Од/мл, α-ІФН 0-2 Од/мл, γ-ІФН 0-2 Од/мл, СПЛ 4 Од/мл.

Встановлено діагноз: Серозний менінгіт, тяжкий перебіг. Призначене комплексне лікування: ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни, дегідратаційна, дезінтоксикаційна, симптоматична терапія та **аміксин** за схемою.

В наступні дні стан хворого поступово поліпшувався: знизилася температура тіла до субфебрильних значень, зменшився головний біль, цілком відновилося свідомість, зменшилася виразність менінгеальних знаків. З 31.08.98. стан хворого - середньої тяжкості, зберігались періодичні запаморочення, слабкість. Менінгеальні знаки слабо позитивні. Осередкової неврологічної симптоматики не було. 04.09.98. – стан задовільний, хворий активний, скаржитися лише на легку слабкість. Менінгеальні симптоми негативні. 10.09.98 – стан задовільний, скарг не пред'являє, менінгеальні знаки негативні, хворий виписаний зі стаціонару.

Дані люмбальної пункції: цитоз 12 клітин у 1 мкл, ліквор безбарвний, прозорий, випливав краплями; під час мікроскопії - переважали лімфоцити; реакція Панді (-), білок 0,165 г/л, цукор 3,9 ммоль/л, хлориди 111 ммоль/л, плівка не утворилася; *ОАК:* ер. $4,8 \cdot 10^9$ /л, Нб 162 г/л, ЦП 0,9, L $6,4 \cdot 10^9$ /л, е-6, п-2, с- 61, л-29, м-2, ШОЕ 9 мм/год. *Імунологічний статус:* Лімфоцити 37% (10^9 /л), Тл 63%, Вл 8%, Тх 51%, Тс 19%, Тх/Тс 2,68, IgA 2,28 г/л, IgM 1,09 г/л, IgG 19,6 г/л; ВФ_{0,5ч} 66 %, ВФ_{2ч} 58%, ФІ_{0,5ч} 2,3, ФІ_{2ч} 2,0, ПЗФ 0,76. *Інтерфероновий статус:* сир.ІФН 64-128 Од/мл, α-ІФН 128-256 Од/мл, γ-ІФН 32-64 Од/мл, СПЛ 2-4 Од/мл.

Таким чином, цей приклад ілюструє ефективність застосування аміксину у комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти та позитивний вплив препарату на динаміку показників імунного та інтерферонового статусів.

Резюме:

Таким чином, встановлено, що в хворих на ентеровірусні менінгіти, які одержували аміксин за запропонованою схемою, спостерігається вірогідне підвищення рівня сироваткового ІНФ, продукції α - і γ -ІФН лейкоцитами *in vitro* та більш раннє зниження СПЛ. Крім того, нормалізуються всі основні показники клітинної ланки системи імунітету (відносний і абсолютний склад лімфоцитів, відносний склад Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторний індекс), показники гуморального імунітету (відносний зміст V_M -лімфоцитів, рівні IgA і IgM), відновлюється фагоцитарна активність нейтрофілів.

На тлі зазначених змін інтерферонового та імунного статусів зменшуються виразність і тривалість скарг хворих, об'єктивних симптомів ентеровірусного менінгіту, терміни санації ліквору, скорочуються терміни перебування хворих у стаціонарі, а також відсоток ускладнень і рецидивів захворювання.

Застосування аміксину за запропонованою схемою побічних ефектів не викликало. Протипоказань до прийому препарату не виявлено.

Матеріали 4 глави опубліковані в наступних роботах:

1. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Гедзул О.В. Использование амиксина в комплексной терапии энтеровирусных менингитов// Сучасні інфекції. - №3. – 1999. – С.44-49.
2. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Федоренко Т.В. Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний// Ліки України. - № 11. – 2000. – С. 40-41.
3. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Федоренко Т.В. Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний (продолжение)// Ліки України. - № 1. – 2001. – С. 27-28.
4. Никитин Е.В., Майстренко О.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция// Сучасні інфекції. - №3. – 2002. – С. 69-73.

5. Майстренко О.М. Вплив аміксину на інтерфероновий статус, показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ентеровірусний менінгіт// Інфекційні хвороби. - №2. – 2003. – С. 71-75.
 6. Кульчицкая (Майстренко) О.Н. Особенности течения энтеровирусного менингита по данным вспышки в г. Одесса, 1998 г.// Материалы III Международного медицинского конгресса студентов и молодых ученых. - Тернополь, 1999. – С. 50-50.
 7. Кульчицька (Майстренко) О.М. Клінічна ефективність аміксину в терапії ентеровірусних менінгітів// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб”, Львів, 2000. – Тернопіль, 2000.- С. 177-178.
 8. Кульчицька (Майстренко) О.М. Клініко-епідеміологічна характеристика спалаху ентеровірусних менінгітів в м. Одеса, 1998 р.// Матеріали ювілейної підсумкової наукової конференції студентів і молодих учених ОДМУ. - Одеса, 2000. – С. 136-137.
 9. Нікітін Є.В., Кульчицька (Майстренко) О.М., Ніколаєвська І.В. Вплив аміксина на імунний статус хворих на ентеровірусні менінгіти// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 128-129.
 10. Майстренко О.М. Стан інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти і його корекція аміксином// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Керовані інфекції”, Івано-Франківськ, 2003. – Тернопіль, 2003. - С. 128-129.
-

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медичне і соціальне значення захворювань, обумовлених параполіомієлітними (ЕСНО і Коксакі) вірусами, визначається їх здатністю викликати великі епідемічні спалахи, що охоплюють багато сотень людей [42, 163, 164, 170, 192, 232, 262], у тому числі і на Україні [11, 108, 112, 124]. При цьому для даної інфекції характерні хвилеподібність перебігу, різноманітність клінічних проявів, виникнення рецидивів захворювання [89, 125, 130, 226]. За даними літератури, ентеровіруси є найбільш частою причиною ураження нервової системи інфекційної природи і, зокрема, серозних менінгітів і менінгоенцефалітів [258]. Не дивлячись на те, що прогноз під час ентеровірусних менінгітів, як правило, сприятливий, у багатьох пацієнтів виявляються залишкові явища перенесеного захворювання у вигляді психоемоційної лабільності, астено-вегетативного і гіпертензійно-лікворного синдромів, а також тривалий субфебрилітет у періоді реконвалесценції [21, 22, 130, 201, 202]. Можливо, це пов'язано з феноменом персистенції ентеровірусів у тканинах організму, що погрожує розвитком деяких форм хронічної патології - міокардитів, міокардіопатій, нефритів, панкреатитів, цукрового діабету, для яких багатьма дослідниками доведений етіологічний зв'язок з ентеровірусами [42, 154, 196, 212, 221, 238, 241].

Є дані, що можливість персистенції вірусів після перенесеного ентеровірусного менінгіту і маніфестація персистентної інфекції обумовлена, у більшій мірі, станом імунологічного захисту організму [77, 139, 200, 233, 236]. Тому включення в комплексну терапію даної патології засобів із противірусним, інтерфероніндукуючим, імуномодулюючим механізмами дії є вкрай актуальним. Усім цим вимогам задовольняє вітчизняний препарат аміксин, синтезований в Одеському фізико-хімічному науково-дослідному інституті АН України ім. акад. А.В. Богатського.

Експериментальними і клінічними дослідженнями встановлено значне підвищення вироблення інтерферонів клітинами організму і тривалу їх

циркуляцію в сироватці крові хворих під дією аміксіну [29, 43, 48, 151]. Даний препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що надзвичайно важливо під час нейровірусних інфекцій [128]. Пероральний шлях уведення препарату дуже зручний і має особливе значення під час ентеровірусних захворювань, вхідними воротами інфекції яких часто є шлунково-кишковий тракт [156].

Аміксин апробований під час різних вірусних інфекцій, у тому числі під час розсіяного склерозу, грипу, ГРВІ, гострих і хронічних вірусних гепатитів, герпесу [6, 28, 39, 91, 92, 156]. Отримано позитивні результати. Однак під час ентеровірусних захворювань він дотепер не використовувався.

Крім того, й досі у хворих на ентеровірусні менінгіти залишається не вивченим стан інтерферогенезу, який є надзвичайно важливим компонентом захисних факторів організму.

З огляду на важливість проблеми, недостатню її вивченість, дослідження даної роботи присвячені вивченню особливостей імунної відповіді і інтерферогенезу під час серозних менінгітів ентеровірусної етіології. На підставі отриманих даних обґрунтована доцільність включення аміксіну - препарату, що має інтерфероніндукуючу, імуномодулюючу і протівірусну дію, в комплексну терапію даної патології.

Для досягнення мети і виконання поставлених задач було обстежено 135 хворих серозними менінгітами ентеровірусної етіології переважно молодого та середнього віку, які пройшли стаціонарне лікування в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні в період з 1998 по 2000 рік. Серед них було 82 (60,7%) чоловіки і 53 (39,3%) жінки.

Діагноз встановлювали на підставі скарг хворих, клініко-епідеміологічних, лабораторних даних і підтверджували виділенням у частини хворих ентеровірусів з ліквору і калу, а також серологічними методами в реакціях нейтралізації на культурі клітин Нер-2 зі штамами ентеровірусів за умов більш ніж 4^x-кратного наростання специфічних антитіл. Під час спалаху визначалися повторні випадки захворювань у родинах, в організованих колективах. Це свідчить про передачу інфекції в епідемічних осередках, що характерно для інфекційних захворювань.

Під час визначення ступеня тяжкості хвороби враховували клінічні дані: виразність і тривалість лихоманки, інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного, менингеального, лікворологічного синдромів, наявність дифузійної та осередкової симптоматики ураження нервової системи.

Всі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи:

Основну групу (69 осіб) склали хворі, які одержували аміксин на тлі загальноприйнятої терапії. З них перебіг хвороби середньої тяжкості спостерігався в 47 пацієнтів, а тяжкий – у 22.

Контрольну групу (66 осіб) склали хворі, які одержували загальноприйнятую терапію і плацебо. З них у 45 спостерігався середньотяжкий перебіг ентеровірусного менингіту, а в 21 – тяжкий. У якості плацебо використовували таблетки, які не містили лікарських речовин і за зовнішніми ознаками не відрізнялися від аміксину.

Обстежені хворі протягом 2-3 місяців до початку хвороби не приймали препаратів інтерферонів, імуномодуляторів, стероїдних гормонів.

Стандартна (загальноприйнята) для серозних менингітів терапія включала ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни. Крім того, хворі одержували дегідратаційну терапію (манітол, лазикс, фуросемід), дезінтоксикаційні (гемодез, 5% розчин глюкози, стандартні сольові розчини), а також симптоматичні засоби (анальгін, димедрол). У періоді ранньої реконвалесценції призначали ноотропіл, цинаризин, вітаміни групи В, алое.

Аміксин хворим основної групи призначали перорально за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а в 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще. Схема призначення плацебо в контрольній групі була аналогічною.

Крім того, обстежено 30 *практично здорових осіб*, які зверталися в гепатологічний центр Одеської міської клінічної інфекційної лікарні з приводу вакцинації проти гепатиту В. З них 18 (60,0%) чоловіків і 12 (40,0%) жінок. Кров на дослідження брали до початку вакцинації після комплексного обстеження, яке констатувало що людина практично здорова. Протягом року до моменту обстеження в цих осіб не було гострих запальних та інфекційних захворювань, і вони не знаходилися на диспансерному обліку з приводу яких-

небудь соматичних захворювань.

Розподіл обстежених осіб у сформованих групах за статтю і віком вірогідно не відрізнявся. Вікові коливання досліджуваних показників були незначні, тому що більшість обстежених були молодого і середнього віку.

Спеціальні і загальні лабораторні дослідження в хворих, які спостерігалися, проводилися триразово: під час надходження до стаціонару (1-3 день хвороби), через 12-14 днів від початку лікування і перед випискою (20-22 день). Спинномозкову пункцію виконували під час надходження хворих до стаціонару. Контрольну пункцію (I) робили на 10-12 день лікування. За умов збереження плеоцитозу на 18-20 день лікування виконували другу контрольну пункцію (II). Надалі, за необхідністю, люмбальні пункції робили кожні 10-12 днів до повної санації ліквору.

Як контроль ефективності лікування аміксином використовували загальноприйнятні показники, що характеризують клініку хвороби: тривалість захворювання, наявність ускладнень, а також враховували дані спинномозкової пункції, динаміку основних показників імунологічного та інтерференового статусів.

Набір тестів для імунологічного обстеження містив у собі визначення абсолютного вмісту лімфоцитів у крові ($10^9/\text{л}$), відносної (%) кількості Т-лімфоцитів, відносної (%) кількості В-лімфоцитів, субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, які мають хелперну і супресорну активність [134]. Крім того досліджували фагоцитарну активність нейтрофілів зі стафілококом (штам 209) [129] і вміст імуноглобулінів А, М і G класів у плазмі крові [134]. Дослідження інтерференового статусу містило в собі визначення продукції лейкоцитами α -ІФН у відповідь на індукцію вірусом хвороби Ньюкастла і γ -ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном *in vitro*, титрів сироваткового ІФН і рівня спонтанної продукції ІФН лейкоцитами *in vitro* [34]. Отримані дані порівнювали з даними в практично здорових осіб (p_1) і з даними до початку терапії (p_2).

Під час аналізу результатів дослідження встановлено, що клінічна картина захворювання в більшості хворих ентеровірусними менінгітами була типовою [11, 59, 108, 132, 152, 155].

Більшість хворих надходило до стаціонару на 2-3 день хвороби. Захворювання починалося гостро з підвищення температури тіла, нудоти, блювоти і виражених явищ інтоксикації. У більшій частини хворих під час надходження до стаціонару лихоманка носила фебрильний характер. У 9,6% пацієнтів спостерігався повторний підйом температури тіла, так звана «двохвильова лихоманка».

У періоді розпалу хвороби усі хворі скаржилися на сильний головний біль, частіше розлитого характеру, який підсилювався від шуму і яскравого світла і часто супроводжувався болями під час руху очних яблук. Частина пацієнтів крім головного болю відзначала запаморочення, нудоту, блювоту, часто багаторазову, різку слабкість.

Під час об'єктивного обстеження в 72,1% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби відзначені загальмованість, сонливість, деяка дезорієнтація, у 11,6% - сопор. У хворих середньої тяжкості порушення свідомості не було. Під час огляду виявляли ознаки склериту, кон'юнктивіту, помірну гіперемію слизової зіву, зернистість задньої стінки глотки і м'якого піднебіння. У 15,6% обстежених на тлі гіперемії слизової зіву виявляли прояви герпангіни. У 11,9% пацієнтів виявляли екзантему.

Крім головного болю і блювоти в переважній більшості хворих виявлялися й інші менингеальні симптоми - ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського. Мала місце нестійкість і дисоціація менингеального синдрому: наприклад, у хворих з вираженою ригідністю потиличних м'язів і позитивним верхнім симптомом Брудзинського, симптом Керніга або нижній симптом Брудзинського часто були відсутні. У 12 хворих менингеальні знаки стали позитивними тільки на 3-4 день госпіталізації, а в двох – були відсутні протягом усієї хвороби. Мало місце зниження черевних рефлексів. У 8,1% хворих виявлена осередкова симптоматика ураження нервової системи (птоз, парез погляду, периферичний парез лицьового нерва).

За даними спинномозкової пункції ліквор у більшості хворих був прозорим, безбарвним, впливав частими краплями, а в деякій частини пацієнтів - струменем, що свідчило про підвищення внутрічерепного тиску. Під

час лабораторного дослідження спинномозкової рідини плеоцитоз до 100 клітин у 1 мкл встановлений у 25,9% пацієнтів, від 100 до 300 клітин - у 51,2%, більш 300 клітин - у 22,9% хворих. У середньому плеоцитоз склав – $(232,4 \pm 18,36)$ клітин у 1 мкл. У мазках ліквору переважали лімфоцити. Вміст білка був трохи підвищеним і склав в середньому $(0,37 \pm 0,03)$ ммоль/л. Показники цукру і хлоридів у спинномозковій рідині істотно не відрізнялися від прийнятих фізіологічних норм $(3,54 \pm 0,26)$ ммоль/л і $(111,2 \pm 1,06)$ ммоль/л відповідно).

Під час дослідження імунного статусу встановлено, що до початку терапії в обох групах хворих мали місце значні зміни клітинної ланки імунітету. Так, у хворих на ентеровірусні менінгіти на тлі яскравих клінічних проявів виявлений відносний і абсолютний лімфоцитоз. Статистично вірогідної залежності виразності лімфоцитозу від тяжкості захворювання не встановлено. Однак, поряд з підвищенням загальної кількості лімфоцитів, встановлене зниження відносної кількості Т- і В_м-лімфоцитів, більш виражене під час важкого перебігу захворювання. Так, у хворих середньої тяжкості відносна кількість Т-лімфоцитів була знижена в середньому в 2 рази, а у тяжких - майже в 3 рази. Показники змісту В_м-лімфоцитів були знижені менш значно (на 35% і 42% відповідно в порівнянні з показниками в практично здорових людей). Що, як видно, було зв'язано з підвищенням кількості, так званих, О-лімфоцитів.

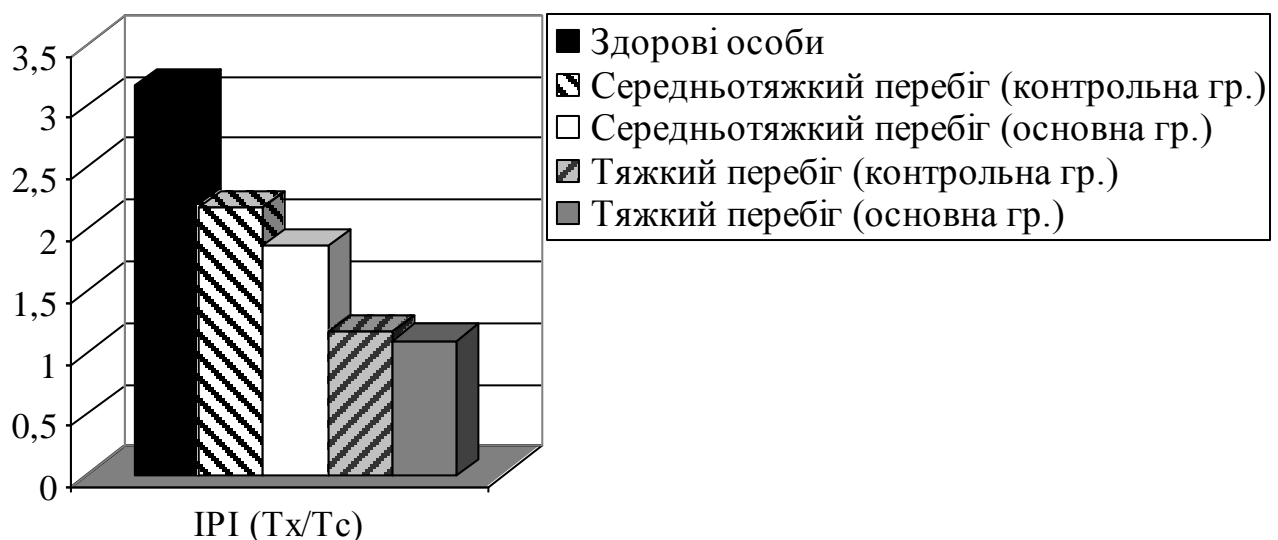


Рис. 5.1 Показники імунорегуляторного індексу в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування у залежності від тяжкості хвороби

Під час дослідження субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у периферичній крові до початку лікування відзначене зниження кількості Т-хелперів і деяке підвищення кількості Т-супресорів, більш виражене під час тяжкого перебігу захворювання ($p < 0,05$). Дисбаланс даних субпопуляцій призвів до вірогідного зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ), що свідчить про наявність імуносупресії в таких хворих (рис. 5.1).

Установлено, що до початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігалось зниження рівня ІgА, більш виражене під час тяжкого перебігу захворювання ($p < 0,05$). Рівень ІgG в обох групах відповідав показнику в здорових осіб. Крім того, у даний період мало місце зниження фагоцитарної активності нейтрофілів без порушення завершеності фагоцитозу. Виявлено зворотну залежність між фагоцитарною активністю нейтрофілів тяжкості хвороби ($p < 0,05$).

Таким чином, наші дослідження показали, що в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування на висоті клінічних проявів хвороби мали місце значні порушення в системі імунітету, які стосувалися як кількісних показників імункомпетентних клітин, так і їх функціональної активності. Це свідчить про наявність у хворих на ентеровірусні менінгіти ознак імунodefіциту, що розвився в результаті хвороби. Установлено тенденцію до більшої виразності даних змін під час тяжкого перебігу хвороби. Аналогічні дані отримані й іншими авторами [14, 15, 20, 41].

Під час дослідження системи інтерферогенезу в періоді розпалу ентеровірусного менінгіту встановлено, що на тлі високої лихоманки, вираженого інтоксикаційного і менінгеального синдромів, спостерігалось підвищення рівня сироваткового ІФН (титри в середньому від 2 до 16 од/мл). Однак можна припустити, що зареєстроване підвищення цього показника недостатньо для розвитку клітинами організму стану несприйнятливості до вірусних інфекцій, який, як відомо з даних літератури, прямо пропорційний рівню сироваткового ІФН [34].

Під час оцінки індивідуальних титрів сироваткового інтерферону до початку терапії виявлено, що низький рівень інтерферону в крові спостерігався

в 73,9% пацієнтів середньої тяжкості і в 88,4% тяжких хворих (титри сироваткового інтерферону склали менш 12 од/мл). Помірна продукція визначена в 26,1% осіб зі середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту і в 11,6% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби (титри сироваткового інтерферону від 16 од/мл до 48 од/мл). Визначено, що в хворих з низькими титрами сироваткового інтерферону клінічна картина захворювання була найбільш вираженою: мали місце порушення свідомості аж до коми, виражений інтоксикаційний синдром, спостерігалася осередкова симптоматика, у частини хворих виявляли патологічні рефлекси, що свідчило про глибокі ушкодження нервової системи. Таким чином, у хворих на ентеровірусні менінгіти виявлена залежність клінічного перебігу захворювання від рівня сироваткового інтерферону.

Рівень СПЛ до початку лікування в обох групах був підвищений. Так, встановлено, що в пацієнтів середньої тяжкості цей показник склав $(6,84 \pm 0,51)$ од/мл в основній групі і $(6,59 \pm 0,49)$ од/мл - у контрольній. У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби рівень СПЛ був вірогідно вище, ніж із середньотяжким, і склав $(10,23 \pm 0,89)$ од/мл і $(11,07 \pm 0,78)$ од/мл відповідно ($p < 0,05$).

Крім того, встановлене вірогідне зниження інтерферонпродукуючої активності лейкоцитів *in vitro* у відповідь на індуктори α - і γ -ІФН. Причому, виявлена зворотна залежність інтерферогенної активності лейкоцитів від ступеня тяжкості захворювання. Так, у хворих із середньотяжким перебігом захворювання до початку терапії рівень α -ІФН склав у середньому $(13,96 \pm 0,89)$ од/мл, а під час тяжко перебігу - $(6,25 \pm 0,63)$ од/мл, ($p < 0,05$). Рівень γ -ІФН також був вірогідно вище під час середньотяжкого перебігу хвороби і склав $(5,99 \pm 0,39)$ од/мл, під час тяжкого - $(2,77 \pm 0,27)$ од/мл, ($p < 0,05$). Це свідчить про більш глибокі зміни інтерферогенезу в хворих з тяжким перебігом ентеровірусного менінгіту.

Під час аналізу отриманих нами даних виявлений взаємозв'язок між станом імунної та інтерферонової систем хворих на ентеровірусні менінгіти. З даних літератури відомо, що основними продуцентами α -ІФН вважаються макрофаги і В-лімфоцити, а γ -ІФН - Т-хелпери, до того ж для синтезу α -ІФН

необхідна присутність Т-клітин [56]. Отже, з великою імовірністю можна зробити висновок, що зміни в інтерфероновій системі хворих на ентеровірусні менінгіти супроводжуються пригніченням диференціровки і дисбалансом функціональної активності лімфоцитів, наслідком чого є різке зниження продукції α - і γ -ІФН залежне від тяжкості інфекційного процесу.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що до початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти мали місце ознаки вторинного імунодефіциту, більш виражені під час тяжкого перебігу хвороби. Зокрема, відзначено зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, зниження кількості Т-хелперів і деяке підвищення кількості Т-супресорів, зменшення імунорегуляторного індексу, погіршення показників фагоцитозу, зниження рівня ІgА у порівнянні з показниками в практично здорових осіб. Зміна інтерферогенезу виражалася в недостатньому підвищенні рівня сироваткового ІФН і СПЛ і вірогідному зниженні здатності лейкоцитів продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію.

Вищезазначене обгрунтовує застосування препаратів, здатних індукувати вироблення ендогенних інтерферонів клітинами організму в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти. Одним з таких препаратів є аміксин.

Під час оцінки клінічної ефективності досліджуваних методів лікування враховували динаміку скарг пацієнтів, тривалість основних клінічних проявів ентеровірусного менінгіту, терміни санації спинномозкової рідини, частоту розвитку ускладнень і рецидивів захворювання, а також тривалість перебування хворих у стаціонарі.

Нашими дослідженнями встановлено, що на 12-14 день терапії в обох групах хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігалось поліпшення самопочуття, зникли скарги на запаморочення, біль під час руху очей, нудоту, блювоту. Однак, у 13,3% хворих середньої тяжкості та у 66,7% тяжкохворих, які не одержували аміксин, зберігалися скарги на головний біль (в основній групі головний біль мав місце в 4,3% і 18,2% хворих відповідно). Загальна слабкість турбувала 17,0% пацієнтів середньої тяжкості і 59,1% тяжких хворих, які приймали аміксин. За умов загальноприйнятою схеми лікування скарги на слабкість зберігалися в 84,4% хворих середньої тяжкості та у 100% тяжких.

Таким чином, прийом аміксину значно поліпшує самопочуття хворих на ентеровірусні менінгіти.

Установлено, що тривалість гарячкової реакції залежала від тяжкості хвороби і методу терапії. Так, в осіб із середньотяжким перебігом менінгіту, які одержували аміксин, лихоманка тривала в середньому $(3,50 \pm 0,22)$ дні, що вірогідно менше, ніж в осіб, які одержували плацебо – $(5,14 \pm 0,45)$ днів. Під час тяжкого перебігу менінгіту в хворих основної групи лихоманковий період також був коротше і склав – $(4,45 \pm 0,36)$ дні, у контрольній групі – $(6,38 \pm 0,39)$ днів, $(p < 0,05)$.

Поряд з цим, на 12-14 день захворювання в 13 хворих (28,9%), які не одержували аміксин, спостерігався повторний підйом температури тіла, що супроводжувалося посиленням, або поверненням менінгеального синдрому. На нашу думку, це може свідчити про активацію вірусів у тканинах хворого організму. У групі хворих, які одержували загальноприйнятту терапію та аміксин, повторного підвищення температури тіла в процесі лікування визначено не було. Таким чином, установлений позитивний вплив аміксину на тривалість інтоксикаційного синдрому і повноту елімінації вірусу в хворих на ентеровірусні менінгіти.

Особливої уваги заслуговує вплив аміксину на тривалість менінгеального синдрому. Так, в осіб, які приймали плацебо, під час середньотяжкого перебігу менінгіту середня тривалість виявлення ригідності м'язів потилиці склала $(11,55 \pm 0,53)$ днів, позитивного симптому Керніга – $(9,87 \pm 0,46)$ днів, а позитивного симптому Брудзинського – $(8,32 \pm 0,41)$ днів. У той час як в осіб, які приймали аміксин, тривалість менінгеального синдрому була значно коротше і склала: $(8,49 \pm 0,38)$ днів, $(7,28 \pm 0,40)$ днів, $(5,77 \pm 0,33)$ днів відповідно, $(p < 0,05)$. У тяжкохворих, які одержували загальноприйнятту терапію, позитивні менінгеальні симптоми склали: ригідності м'язів потилиці $(16,48 \pm 0,95)$ днів, симптом Керніга – $(14,68 \pm 0,60)$ днів, симптом Брудзинського – $(10,79 \pm 1,11)$ днів (в основній групі – $(11,36 \pm 0,69)$ днів, $(10,11 \pm 0,65)$ днів, $(7,93 \pm 0,61)$ днів відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, к 12-14 дню терапії в більшості пацієнтів (87,0%), які пройшли курс лікування аміксином, менінгеальні симптоми були

негативними, у той час як у групі хворих, які не одержували аміксин, тільки в 56,1%. Вищесказане свідчить про зменшення виразності і тривалості менінгеального синдрому в хворих на ентеровірусні менінгіти на тлі лікування аміксином.

Установлено, що тривалість санації ліквору також залежала від тяжкості хвороби та методу лікування і була вірогідно менше в хворих, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин. Так, на 10-12 день лікування в 57,4% пацієнтів середньої тяжкості та у 22,7% тяжкохворих, котрі одержували аміксин, спостерігалася повна санація спинномозкової рідини. В осіб, які одержували тільки загальноприйнятую терапію, під час середньотяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту санація ліквору спостерігалася тільки в 17,7% пацієнтів, а під час тяжкого - у всіх хворих цитоз залишався підвищеним. На 18-20 день лікування цитоз нормалізувався у всіх осіб, які приймали аміксин, у той час як у 11,2% хворих, які одержували тільки загальноприйнятую терапію, за даними другої контрольної пункції цитоз залишався підвищеним. Під час тяжкого перебігу хвороби помірний лімфоцитарний плеоцитоз у спинномозковій рідині визначався в 28,6% осіб, які одержували загальноприйнятую терапію і тільки в 9,1% хворих, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин. Таким чином, установлений позитивний вплив аміксину на терміни санації спинномозкової рідини.

Під час аналізу даних імунологічного обстеження, на 12-14-й день терапії в хворих середньої тяжкості на тлі стихання основних клінічних проявів в обох групах спостереження встановлене підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів. Однак, у пацієнтів середньої тяжкості, які не одержували аміксин, підвищення даного показника було менш значним. Так, в основній групі кількість Т-лімфоцитів підвищилася на 85%, а в осіб, які одержували плацебо, тільки на 23% (рис. 5.2.).

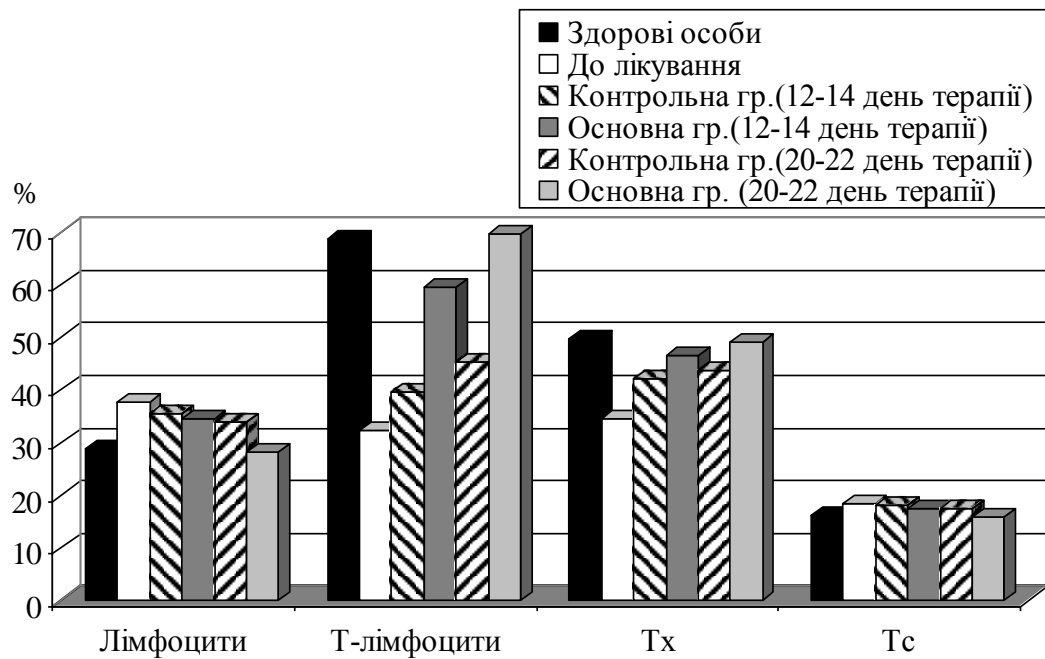


Рис. 5.2 Відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові в хворих на ентеровірусні менінгіти в динаміці хвороби у залежності від методу терапії (середньотяжкий перебіг)

Під час тяжкого перебігу хвороби підвищення відносної кількості T-лімфоцитів було так само більш виражене в осіб, які приймали аміксин. Так, в основній групі даний показник підвищився на 51%, а в хворих, які одержували плацебо, тільки на 30% (рис. 5.3). У пацієнтів з низькою відносною кількістю T-лімфоцитів мав місце більш виражений менінгеальний синдром.

Також слід зазначити, що в періоді стихання клінічних проявів ентеровірусного менінгіту в хворих, які приймали аміксин, спостерігалось більш виражене підвищення відносної кількості T-хелперів, ніж у хворих контрольної групи (рис. 5.2 і 5.3). Так, в осіб середньої тяжкості, які одержували аміксин, цей показник склав $(46,64 \pm 0,85)\%$, а в контрольній групі – $(42,04 \pm 0,88)\%$, ($p < 0,05$). Під час тяжкого перебігу хвороби кількість T-хелперів склала $(42,09 \pm 1,10)\%$ і $(35,81 \pm 1,10)\%$ відповідно, ($p < 0,05$). В обох групах спостереження показники T-супресорів мали тенденцію до зниження, однак, вірогідна різниця в порівнянні з даними до початку лікування встановлена тільки в пацієнтів, які лікувалися аміксином. Вищезазначене свідчить про більш швидкі темпи відновлення показників клітинного імунітету в хворих, які приймали аміксин.

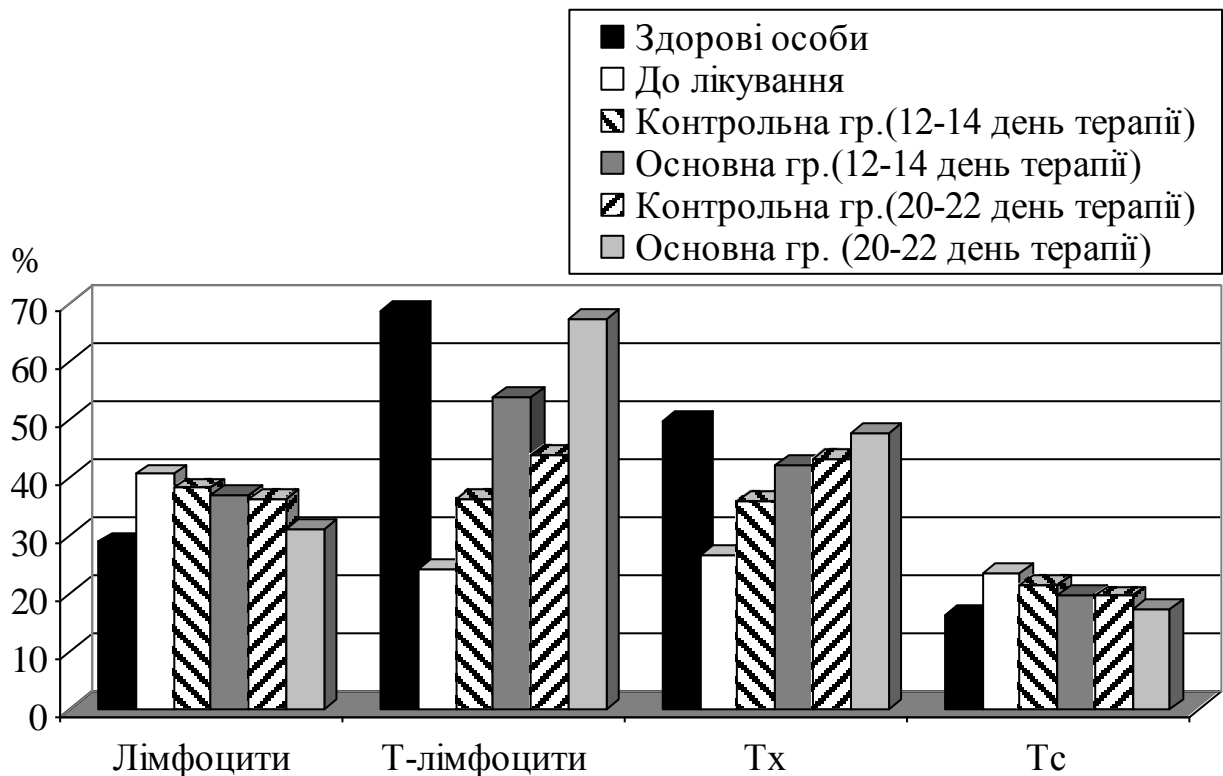


Рис. 5.3 Відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові в хворих на ентеровірусні менінгіти в динаміці хвороби у залежності від методу терапії (тяжкий перебіг)

Під час аналізу показників фагоцитозу встановлено, що на 12-14 день лікування в хворих, які приймали аміксин, спостерігалася нормалізація фагоцитарної активності, як під час середньотяжкого, так і під час важкого перебігу менінгіту. У той же час у хворих, які одержували плацебо, визначене деяке зниження показників фагоцитозу, причому під час важкого перебігу хвороби різниця в порівнянні з показниками до лікування була статистично вірогідною. Визначено, що в частини пацієнтів, які не приймали аміксин, у даний період спостерігався повторний підйом температури тіла, що супроводжувалося погіршенням самопочуття, а в деяких – поверненням менінгеального синдрому.

Під час дослідження показників гуморальної ланки імунітету встановлено, що на 12-14 день лікування, на тлі поліпшення клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту, рівні IgA та IgM у сироватці крові не нормалізувалися ні в основній, ні в контрольній групах. Однак під час середньотяжкого перебігу хвороби в пацієнтів, які лікувалися аміксином, спостерігалася вірогідне підвищення відносної кількості V_M -лімфоцитів

((6,98±0,25)%) і рівнів IgA ((1,59±0,06)г/л) та IgM ((1,99±0,05)г/л) у порівнянні з даними до початку лікування ($p<0,05$), тоді як у осіб, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, дані показники вірогідно не змінилися. Рівень IgG в обох групах статистично не відрізнявся від показника в здорових осіб. Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту до закінчення курсу терапії аміксином у хворих основної групи відносний вміст V_M -лімфоцитів ((6,23±0,32)%) і рівні IgA ((1,18±0,09) г/л) та IgM ((2,11±0,06) г/л) у сироватці крові також вірогідно підвищилися ($p<0,05$). У контрольній групі підвищення даних показників було менш вираженим. Таким чином, встановлена більш рання динаміка показників гуморальної ланки імунітету в пацієнтів, які приймали аміксин.

На 12-14-у добу терапії в пацієнтів, які одержували аміксин, спостерігалася тенденція до нормалізації показників інтерферонового статусу, що супроводжувалося більш швидким стиханням клінічних проявів ентеровірусного менінгіту, ніж у хворих, які одержували тільки загальноприйнятту терапію. Так, під час середньотяжкого перебігу хвороби рівень сироваткового ІФН в основній групі склав (49,02±3,65) од/мл, тоді як в осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, цей показник був на рівні (17,11±1,98) од/мл ($p<0,05$). Позитивна динаміка інших показників системи інтерферону була також значно менш виражена в хворих, які не одержували аміксин (рис. 5.4). Так, у контрольній групі під час середньотяжкого перебігу хвороби рівень СПЛ практично не змінився в порівнянні з даними до початку терапії, а рівні α - і γ - ІФН, хоча і підвищилися, були значно нижче, ніж у хворих, які приймали аміксин. Крім того, у більшості пацієнтів, які лікувалися за загальноприйнятною схемою, зберігалися скарги на виражену слабкість, періодичне запаморочення, психоемоційну лабільність, у той час як в осіб, які приймали аміксин, загальний стан практично нормалізувався, а дані показники статистично не відрізнялися від показників у здорових осіб, і склали: СПЛ – (4,66±0,35) од/мл, α -ІФН – (58,21±5,41) од/мл, γ -ІФН – (27,74±2,82) од/мл (рис. 5.4).

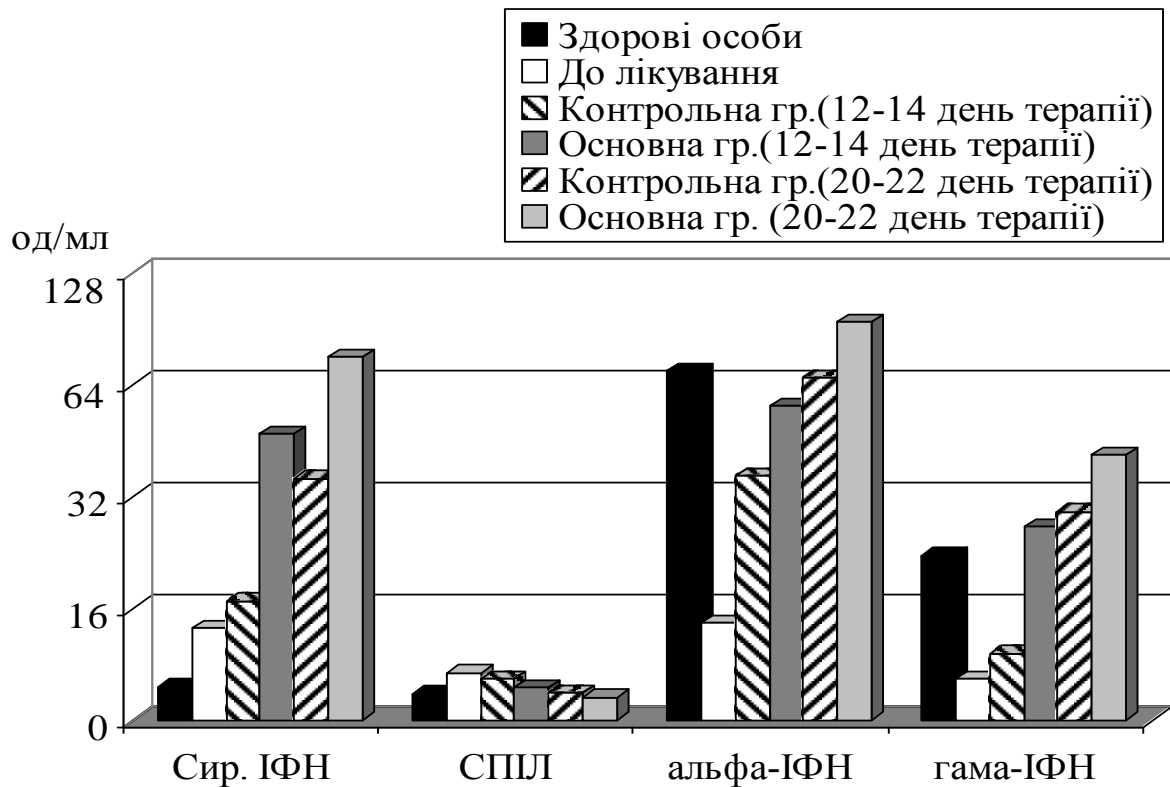


Рис. 5.4. Динаміка показників інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти у залежності від методу терапії (середньотяжкий перебіг)

Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в періоді стихання клінічних проявів у хворих, які лікувалися аміксином, рівні сироваткового ІФН, α - і γ -ІФН вірогідно підвищилися (рис. 5.5), а рівень СПЛ – понизився. У той же час, аналогічні показники в пацієнтів, які не приймали аміксин, практично не змінилися в порівнянні з показниками до початку терапії ($p > 0,05$). Крім того, на тлі застосування аміксину спостерігалася більш рання санація спинномозкової рідини. Так, на 10-12 день терапії повна санація ліквору спостерігалася в 32 (46,4%) пацієнтів, які приймали аміксин, а в контрольній групі – тільки в 8 (12,1%).

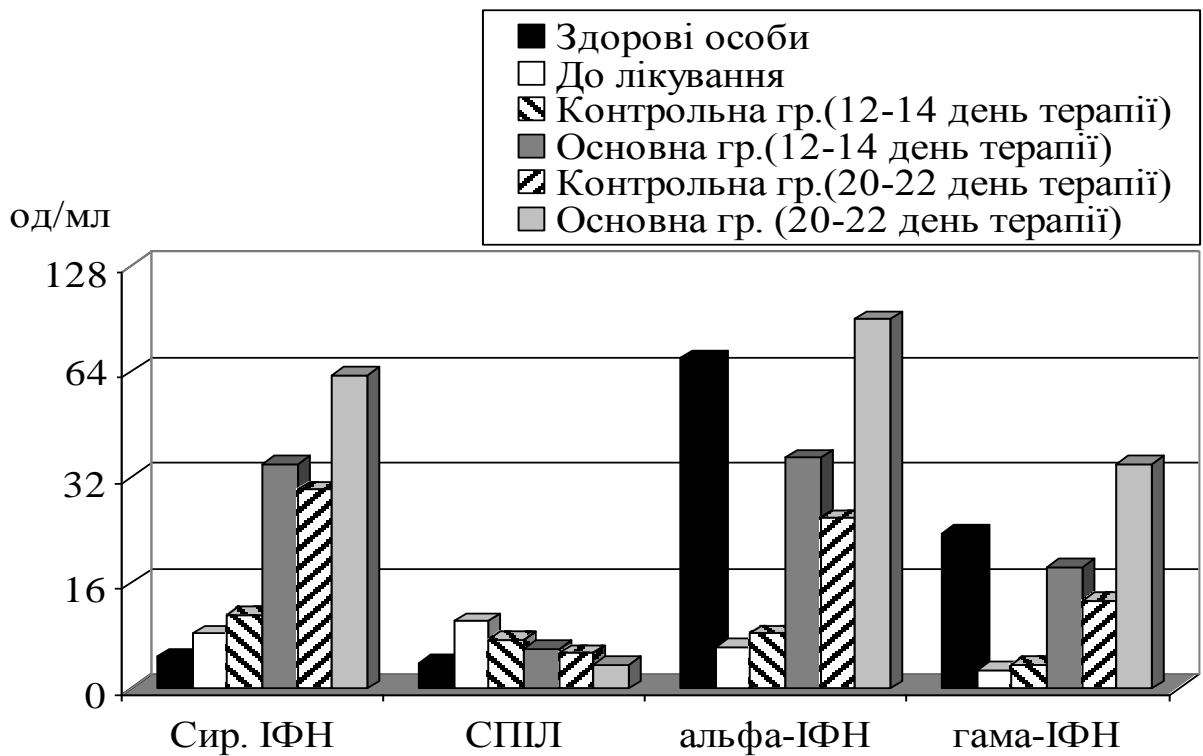


Рис. 5.5. Динаміка показників інтерферогенезу в хворих ентеровірусним менінгітом у залежності від методу терапії (тяжкий перебіг)

Встановлено індивідуальні коливання інтерференової відповіді в залежності від методу терапії. Так, на 12-14 день терапії під час індивідуальної оцінки титрів сироваткового інтерферону в хворих із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту, які одержували аміксин, виражена продукція ендogenous інтерферону визначена в 21,3% хворих (титри сироваткового інтерферону склали 64 од/мл і більш), помірна - у 78,7% хворих (титри сироваткового інтерферону склали від 16 до 48 од/мл). Низька продукції сироваткового інтерферону в основній групі не спостерігалась. У хворих, які одержували загальноприйнятту терапію, виражена продукція ендogenous інтерферону відзначена в 2,2% хворих, помірна - у 28,9% і низька – у 68,9% (титри сироваткового інтерферону - від 0 до 12 од/мл).

Під час важкого перебігу хвороби виражена продукція сироваткового інтерферону спостерігалась в 9,1% осіб, що пройшли курс лікування аміксином. У контрольній групі вираженої продукції сироваткового інтерферону не було. Помірна продукція визначена в 90,9% осіб, які приймали аміксин, і тільки в 23,8% осіб контрольної групи. У 76,2% пацієнтів на тлі загальноприйнятої терапії виявлена низька продукція сироваткового інтерферону. У хворих, які

лікувалися аміксином, низький рівень інтерференової відповіді не спостерігався.

Слід зазначити, що в осіб з низьким рівнем сироваткового інтерферону спостерігався більш повільний зворотний розвиток клінічних симптомів ентеровірусного менінгіту, мала місце двохвильова лихоманка.

Таким чином, призначення хворим аміксину на тлі загальноприйнятої терапії сприяє більш ранній і більш вираженій активації системи інтерферону.

У періоді реконвалесценції (на 20-22 день терапії) в обох групах загальний стан хворих практично відновився. Однак у 46,9% осіб, які одержували тільки загальноприйнятую терапію, зберігалось почуття слабості, визначалося швидке стомлення, емоційна лабільність, тоді як у всіх хворих, які приймали аміксин на тлі загальноприйнятої терапії, загальний стан цілком відновився. У той же час, у хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, санація спинномозкової рідини значно відставала від нормалізації самопочуття пацієнтів.

Позитивна динаміка перебігу захворювання в хворих, які приймали аміксин, супроводжувалася нормалізацією показників імунного статусу. Так, під час дослідження клітинної ланки імунітету на 20-22 день терапії в більшості пацієнтів, які одержали курс лікування аміксином, спостерігалася нормалізація всіх основних показників - відносного й абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторного індексу (рис. 5.2, 5.3). У той час як у контрольній групі під час перебігу хвороби середньої тяжкості нормалізувався тільки абсолютний склад лімфоцитів і відносний склад Т-супресорів (рис. 5.2), а під час важкого - лише абсолютний склад лімфоцитів (рис. 5.3).

Крім того, у даний період у хворих середньої тяжкості, які приймали аміксин, показники фагоцитарної активності залишалися в межах норми і склали $ВФ_{0,5ч} - (61,11 \pm 1,04)\%$, $ВФ_{2ч} - (53,36 \pm 1,06)\%$, $ФІ_{0,5ч} - (2,32 \pm 0,07)$, $ФІ_{2ч} - (1,94 \pm 0,06)$, ПЗФ - 0,73. В осіб, які одержували тільки загальноприйнятую терапію, дані показники досягли показників у здорових осіб ($ВФ_{0,5ч} - (57,47 \pm 1,03)\%$, $ВФ_{2ч} - (50,53 \pm 1,03)\%$, $ФІ_{0,5ч} - (2,16 \pm 0,06)$, $ФІ_{2ч} - (1,74 \pm 0,06)$,

ПЗФ - 0,71), однак, були нижче, ніж в основній групі. Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в контрольній групі нормалізувалися тільки показники фагоцитарного індексу ($\Phi_{I_{0,5ч}} - 2,17 \pm 0,09$, $\Phi_{I_{2ч}} - 1,80 \pm 0,08$), а в хворих, які приймали аміксин, усі показники вірогідно не відрізнялися від норми. Таким чином, отримані дані свідчать про більш повне відновлення функції нейтрофільних фагоцитів у хворих, які одержували аміксин.

Під час дослідження гуморальної ланки імунітету в періоді реконвалесценції встановлено, що в хворих середньої тяжкості, які приймали аміксин, відносний склад V_M -лімфоцитів нормалізувався, і склав $(7,45 \pm 0,26)\%$. У контрольній групі цей показник підвищився в порівнянні з даними до початку лікування $((6,76 \pm 0,27)\%)$, однак, був вірогідно нижче, ніж у здорових осіб $((7,90 \pm 0,23)\%)$. Після курсу лікування аміксином у пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби до того ж нормалізувався вміст IgA і IgM у сироватці крові і вірогідно підвищився склад IgG. У хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, рівень IgM залишався високим, а рівні IgA та IgG хоча і підвищилися, були вірогідно нижче, ніж у основній групі ($p < 0,05$). У тяжких хворих, які приймали аміксин, на 20-22 день терапії відносна кількість V_M -лімфоцитів, рівні IgA і IgM у сироватці крові цілком відновилися. Аналогічні показники в осіб, які одержували загальноприйнятую терапію, також підвищилися, однак вірогідно відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Відзначено, що в хворих з ознаками вторинного імунодефіциту, аж до виписки зі стаціонару виявляли астенизацію, емоційну лабільність, зниження працездатності. Таким чином, установлений значний позитивний вплив аміксину на показники гуморального імунітету.

У цей же період хвороби в обох групах спостерігалось подальше підвищення рівня сироваткового інтерферону. Однак, у групі осіб, які одержували аміксин, підвищення даного показника було більш значним і склало $(81,36 \pm 3,70)$ од/мл у хворих середньої тяжкості і $(63,27 \pm 4,88)$ од/мл – у тяжких хворих. В осіб, які одержували загальноприйнятую терапію і плацебо, рівень сироваткового інтерферону був нижче і склав $(34,67 \pm 2,64)$ од/мл і $(30,10 \pm 3,30)$ од/мл відповідно (рис. 5.4, 5.5).

Під час оціни індивідуальних титрів сироваткового інтерферону виявлено, що в періоді реконвалесценції (20-22 день терапії) після курсу лікування аміксином у 80,9% пацієнтів середньої тяжкості та у 54,5% тяжких хворих спостерігався високий рівень інтерферону в крові (титри сироваткового інтерферону - 64 од/мл і більш), тоді як в осіб, які одержували загальноприйнятту терапію, високий рівень інтерферону визначений тільки в 11,1% хворих середньої тяжкості та у 4,7% тяжкохворих. У хворих з високим рівнем сироваткового інтерферону в даний період спостерігалось клінічне одужання. У них були відсутні скарги, цілком відновилися працездатність, не виявлялися менінгеальні симптоми.

Помірна продукція сироваткового інтерферону в основній групі визначена в 19,1% пацієнтів із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту та у 45,5% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби (титри сироваткового інтерферону - від 16 до 48 од/мл). А в хворих, які приймали плацебо, в 84,5% і в 81,0% осіб відповідно. У хворих із середнім рівнем інтерферонової відповіді в періоді реконвалесценції зберігалися незначна слабкість, періодичне легке запаморочення, емоційна лабільність.

У 4,4% пацієнтів середньої тяжкості, і в 14,3% тяжких хворих, які одержували плацебо, виявлена низька продукція сироваткового інтерферону (титри сироваткового інтерферону – < 12 од/мл). Хворих, які лікувалися аміксином, з низьким рівнем інтерферогенезу не було. Наявність низького рівня інтерферону в сироватці крові пацієнтів на 20-22 день терапії супроводжувалася скаргами на виражену слабкість, періодичний головний біль і запаморочення, зниження працездатності, психоемоційну лабільність. Ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського були негативними, однак, у багатьох пацієнтів зберігалось зниження черевних і сухожильних рефлексів. У трьох хворих з низькою інтерфероною відповіддю в процесі лікування з'явилися ознаки осередкового ураження ЦНС (птоз, парез погляду, периферичний парез лицьового нерва), а в одного – рецидив захворювання.

Слід зазначити, що в осіб, у яких до початку терапії були високі титри сироваткового інтерферону, на тлі проведення курсу лікування аміксином рівень сироваткового інтерферону підвищувався незначно або залишався без змін. Іншими авторами отримані такі ж дані під час інших вірусних хвороб [48].

Рівень СПЛ у періоді реконвалесценції в хворих на ентеровірусні менінгіти середньої тяжкості нормалізувався як в основній, так і в контрольній групах і склав $(3,26 \pm 0,21)$ од/мл і $(3,93 \pm 0,33)$ од/мл відповідно (рис. 5.4). Під час тяжкого перебігу хвороби спонтанна продукція ІФН лейкоцитами нормалізувалась тільки в осіб, які приймали аміксин $(3,64 \pm 0,36)$ од/мл (рис. 5.5). Продукція лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на відповідні індуктори мала тенденцію до подальшого підвищення. Так, рівень α -ІФН у пацієнтів середньої тяжкості, які одержували загальноприйнятую терапію, досяг показників норми $(69,33 \pm 3,97)$ од/мл, тоді як в основній групі він був вірогідно вище показників у здорових осіб і склав $(101,79 \pm 7,64)$ од/мл ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і стосовно продукції γ -ІФН (рис. 5.4). У хворих з тяжким перебігом ентеровірусного менінгіту підвищення індукованої продукції α - і γ -ІФН лейкоцитами *in vitro* було менш вираженим (рис. 5.5) і склало в осіб, які одержували плацебо $(25,81 \pm 3,27)$ од/мл і $(13,24 \pm 1,61)$ од/мл відповідно, що вірогідно нижче, ніж у здорових осіб, у той час як у хворих, які одержували аміксин, спостерігалася вірогідне підвищення даних показників (α -ІФН до $(95,27 \pm 8,52)$ од/мл і γ -ІФН до $(36,36 \pm 4,13)$ од/мл) у порівнянні з даними в здорових осіб ($p < 0,05$). Вище сказане свідчить про значне посилення інтерфероногенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти, які одержували аміксин.

Крім того, наші спостереження свідчать, що в хворих, які приймали аміксин, значно скорочувався час перебування в клініці: у середньому на 5 днів під час середньотяжкого і на 9,5 днів – під час тяжкого перебігу захворювання, у порівнянні з хворими контрольної групи. Це свідчить про ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

РЕЗЮМЕ

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що додавання аміксину в комплексну терапію ентеровірусних менінгітів сприяє зменшенню тривалості лихоманки, суб'єктивних симптомів захворювання. У хворих, які приймали аміксин, менш довгостроково виявляються ригідність м'язів потилиці, позитивні симптоми Керніга, Брудзинського, зниження черевних рефлексів. Вірогідно коротше терміни перебування хворих у стаціонарі, менше імовірність ускладнень і рецидивів. Позитивна динаміка клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту на тлі призначення хворим аміксину супроводжується нормалізацією всіх основних показників клітинної ланки системи імунітету (відносного й абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторного індексу), показників гуморального імунітету (В_м-лімфоцитів, рівнів IgA і IgM), відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів, а також поліпшенням показників інтерферогенезу (підвищенням рівня сироваткового інтерферону і збільшенням продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*).

Виходячи з вище викладеного, аміксин, на наш погляд, варто рекомендувати до використання в комплексній терапії серозних менінгітів ентеровірусної етіології в якості інтерфероніндукуючого, імуномодуючого та противірусного засобу.

ВИСНОВКИ

У роботі на основі вивчення інтерферонового і імунного статусів та їх корекції аміксином розв'язана задача підвищення ефективності терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

1. Під час спалаху серозних менінгітів ентеровірусної етіології в м.Одесі (1998-2000р.р.) клінічна картина захворювання в більшості випадків була типовою. Характерним був гострий початок з фебрильною гарячкою у 79,3%, головним болем у 100%, нудотою у 77,0%, блюванням у 66,7%, ригідністю

м'язів потилиці у 94,8%, позитивними симптомами Керніга у 85,9% та Брудзинського у 57,0% хворих.

2. До початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти встановлені значні зміни інтерферогенезу: зменшується здатність лейкоцитів продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, недостатньо підвищуються рівні сироваткового інтерферону та спонтанної продукції інтерферону лейкоцитами. Виявлено дисбаланс показників імунної системи, що виражається в зниженні рівня IgA і кількості Т- і В-лімфоцитів, зменшенні імунорегуляторного індексу та погіршенні показників фагоцитозу.
3. Встановлено пряму залежність між виразністю порушень в інтерфероновім та імуннім статусі та тяжкістю захворювання.
4. В динаміці хвороби у осіб, які не приймали аміксин, повільно відновляється кількість Т- і В-лімфоцитів, субпопуляційний склад Т-лімфоцитів, показники фагоцитозу, відсутня нормалізація рівня IgA. У 4,4% пацієнтів із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту і у 14,3% тяжких хворих, виявлена низька продукція сироваткового інтерферону (титри сироваткового інтерферону <12 од/мл).
5. Призначення аміксину хворим на ентеровірусні менінгіти сприяє зменшенню виразності і тривалості інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного і менінгеального синдромів, скороченню термінів санації ліквору і тривалості перебування хворих у стаціонарі, що супроводжується ранньою нормалізацією показників імунного і інтерферонового статусів.
6. У всіх хворих, які приймали аміксин, спостерігалось повне клінічне одужання, в той час як у 34,9% хворих, що отримували тільки загальноприйнятту терапію, мали місце залишкові явища у вигляді астено-невротичного синдрому, ураження III, IV або VII пар черепних нервів та рецидиви ентеровірусних менінгітів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендувати використання даних про стан імунної системи та інтерфероногенезу в інфекційних стаціонарах для прогнозування перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології та наслідків хвороби.

У комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти, враховуючи зміни у імунному та інтерфероновому статусах, доцільно застосовувати аміксин за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а в 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще, що дозволяє зменшити виразність і тривалість основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів захворювання та скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі.

Рекомендована схема лікування ентеровірусних менінгітів збільшує кількість сприятливих наслідків хвороби, знижує відсоток ускладнень, залишкових явищ і рецидивів та прискорює терміни одужання через оптимально фізіологічну регуляцію інтерфероногенезу та імунітету.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета. – Соросовский образовательный журнал. – 1996. - №5. – С. 4-10.
2. Агол В.И. Помехоустойчивость вирусов. - Соросовский образовательный журнал. – 1999. - №2. – С. 52-57.
3. Активизация фагоцитоза препаратами человеческого α - и γ -интерферона/ Н.С. Вахромеева, Ж.Э. Авдеева, В.П. Кузнецов и соавт.// Вопр. вирусологии. - 1988. - № 2. - С. 181-184.
4. Активность естественных киллеров и показатели интерферонового статуса у больных рецидивирующим герпесом при лечении ридостином/ С.В. Чекнев, О.И. Миковская, Е.Н. Мешкова и соавт.// Вопр. вирусологии. - 1994. - №3. - С. 125-128.
5. Андрейчин М.А. Нове в діагностиці та лікуванні вірусних хвороб// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України (30-31 жовтня 1997 р., м. Суми). - Суми-Тернопіль, 1997. – С. 47-48.
6. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги// Журн. АМН Украины. - 1999. - т. 5, №1. - С. 53-66.
7. Ардаматский Н.А. Об основных закономерностях инфекционного процесса// Бактериально-вирусные инфекции. - Саратов, 1993. - ч.III. - С. 70-75.
8. Бажора Ю.И., Буйко В.П. Возрастные особенности активности фагоцитирующих лейкоцитов в норме и при инфекционном процессе// Физиологический журнал. – 1990. – т.36, №3. – С. 56-60.
9. Бажора Ю.І., Кресюн В.Й. Клінічна імунологія: проблеми і значення для практичної медицини (Лекція)// Одеський медичний журнал. – 1999. - № 3 (53). – С. 74-77.
10. Богданов И.Л., Гебеш В.В. Вирусные менингиты. - Киев: Здоровье, 1976. - 63 с.
11. Бондарев Л.С., Вяхирева И.В., Сошенко И.И. Эпидемическая вспышка Коксаки-В инфекции// Сучасні інфекції. – 1999. - № 2. – С. 69-73.

12. Бондаренко В.І., Задорожна В.І. Вчення про ентеровірусні інфекції// Інфекційні хвороби. - 1996. - №2. - С. 11-13.
13. Бочаров Е.Ф., Шестенко О.П. Иммунологические механизмы в патогенезе Коксаки вирусной инфекции// Вопр. вирусологии. - 1984. - №5. - С. 516-521.
14. Васильева И.Г. Изучение функциональной активности Т-клеток в процессе экспериментальной полиовирусной инфекции// Вирусы и вирусные инфекции человека. - М., 1981. - С. 39-40.
15. Васильева И.Г. Иммунодепрессивное действие энтеровирусов// Вирусы и вирусные инфекции человека. - М., 1981. - С. 18-19.
16. Вершигора А.В. Общая иммунология. - Киев: Здоров'я, 1990. - 397 с.
17. Влияние реоферона на функциональную активность лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови добровольцев/ Д.И. Габрилович, Л.В. Серебряковская, Р.Т. Мурзабаева и соавт.// ЖМЭИ. - 1988. - № 3. - С. 61-65.
18. Влияние тилорона на некоторые показатели иммунитета у онкологических больных/ В.В. Синяченко, В.Д. Мелехин, С.А. Андронати и соавт.// Иммунодиагностика и иммунотерапия в онкологии и хирургии: Тез. докл. Всесоюз. конф. (Томск, 1981 г.). - Томск, 1981. - С. 46-47.
19. Возрастные особенности механизма образования и действия интерферона/ В.В. Малиновская, А.А. Аниченко, Л.Н. Политонова и соавт.// Итоги и перспективы теоретич. и практич. (клинич.) исследований по проблеме интерферона: Материалы Всесоюз. конф. (Тбилиси, 1985 г.). - Тбилиси, 1985. - С. 92-92.
20. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека. - М.: Медицина, 1979.- 360 с.
21. Гавура В.В. Клиника и дифференциальная диагностика серозных менингитов и вирусных менингоэнцефалитов// Клиническая медицина. - 1984.- №7. - С. 22-28.

22. Гавура В.В. О патогенезе поражений ЦНС при серозных менингитах и менингоэнцефалитах вирусной этиологии// Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. - 1983. - т.83, вып.7. - С.1084-1092.
23. Галактионов В.Г. Иммунология: Учебник. - М.: Нива России, 2000. - 488 с.
24. Галактионов В.Г. Как работает иммунная система. - Соросовский образовательный журнал. – 1997. - №12. – С. 2-9.
25. Гаспарян М.Г., Джигацпапян Н.Г., Геворкян Р.Л. Противоопухолевое действие индуктора ларифана в эксперименте и клинике// Вопр. вирусологии. - 1991. - №2. - С. 127-129.
26. Гебеш В.В., Топольницкий В.С., Дегтяренко О.М. Энтеровирусные инфекции (Клиническая лекция). - М, 1992. - 31 с.
27. Глухов Б.М. Значение нуклеаз в патогенезе нейровирусных заболеваний (клинико-патогенетические исследования). Автореф.дис. ...д-ра.мед.наук/ НИИ региональной патологии и патоморфологии. Сибирского отделения РАМН. – 1996. – 35 с.
28. Григорян С.С., Иванова А.М., Ершов Ф.М. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус при гепатите мышей// Вопр. вирусологии. - 1990. - №2. - С.138-142.
29. Григорян С.С., Иванова А.М., Семенов Т.А. Влияние нового отечественного индуктора - амиксина на интерфероновый статус// Тез. докл. XVII съезда Всесоюз. общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. Н.И. Мечникова. - М, 1989. - С. 209-210.
30. Деконенко Е.П., Кареткина Г.Н. Вирусные и бактериальные менингиты// РМЖ. – 2000. - т.8., №13-14. – С. 548 –552.
31. Джексенбаев О.Ш., Белобородов В.Б. Интерлейкин-1 и иммуностимуляция// ЖМЭИ. - 1992. - № 7-8. - С. 60-64.
32. Діагностика нейровірусних інфекцій/ І.Л. Марічев, О.І. Процап, В.В. Кононенко, І.П. Пархомчук// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 110-111.

33. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса, 1999. – 604 с.
34. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. - М: Медицина, 1996. - 239 с.
35. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П. Интерфероновый статус в норме и при патологии// Вопр. вирусологии. - 1989. - № 1. - С. 16-21.
36. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Лаврухина Л.А. Интерфероновый статус при различных заболеваниях// Вопр. вирусологии. - 1990. - № 6. - С. 444-447.
37. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов (Обзор)// Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук. – 1999. - № 4. – С. 52-56.
38. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.П. Противовирусные средства. – СПб.,1993. - 103с.
39. Защитный эффект амиксина и его аналогов при буньявирусных инфекциях/ Л.К. Березина, Н.Н. Носик, Л.А. Литвинова и соавт.// Итоги науки и техники. Сер. Вирусология. - 1991. – т.24. - С. 78-79.
40. Зинченко А.П. Острые нейроинфекции у детей. - М.: Медицина. - 1986. – 367 с.
41. Златковская Н.М. Энтеровирусные заболевания у детей. - Л.: Медицина, 1976. - 192 с.
42. Значение энтеровирусной инфекции в патологии человека/ Л.С. Бондарев, А.Л. Бондарев, И.А. Зайцев, Н.М. Клыса// Сучасні інфекції. – 1999. - №1. - С. 28-33.
43. Иванова А.М. Эффективность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф.дис.... докт. мед. наук. - М., 1991.- 27 с.
44. Иммунодефицитные состояния/ Под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлина. – СПб.: "Фолиант", 2000 - 568 с.
45. Иммунология инфекционного процесса/ Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. - М., 1993. - 305 с.

46. Иммуностимулирующее действие ряда синтетических стимуляторов иммунитета/ Ю.А. Уманский, К.П. Балицкий, С.А. Андронати и соавт.// Клиническое применение зимозана и изучение механизма его действия: Сб. науч. трудов. - Рига: РМИ, 1982. - С. 173-177.
47. Ингибирующее действие препаратов группы вазодилататоров на продукцию вируса гепатита А в культуре клеток почки эмбриона макаки резус/ А.М. Иванова, С.С. Григорян, Ш.Х. Ходжаев и соавт.// Вирусные гепатиты: тез. Республ. семинара-конф. - Ташкент, 1990. - С. 31-32.
48. Интерферон индуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус/ С.С. Григорян, А.М. Иванова, Ш.Х. Ходжаев, Ф.М. Ершов// Вопр. вирусологии. - 1990. - №1. - С. 61-64.
49. Интерфероновая система человека: Биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой/ Н.В. Шабалина, В.В. Длин, В.В. Малиновская и соавт.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1995. - № 5. - С. 29-35.
50. Инфекционные болезни./ Е.П. Шувалова, А.Г. Рахманова, М.С. Фаворский и соавт., под ред. Е.П. Шуваловой. - 4-е изд. - М.: Медицина, 1995. - С. 155-165 с.
51. Инфекционные болезни: Руководство для врачей./ Под ред. В.И. Покровского. - М.: Медицина, 1996. - 256 с.
52. Итоги и перспективы научных изысканий в создании лекарственных препаратов с иммуномодулирующими свойствами/ С.А. Андронати, Н.Г. Головенка, Т.О. Филиппова и соавт.// Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин: Сб. науч. трудов, под ред. Е.М. Вихляевой. - М., 1987. - С. 18-23.
53. Карпов А.В., Жолобак Н.М. Изучение интерферогенных свойств комплексов дрожжевая РНК-тилорон в культуре клеток// Антибиотики и химиотерапия. - 1995. - т. 40, № 5. - С. 20-23.
54. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета// Иммунология.- 1995. - № 3.- С. 30-44.

55. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии (обзор)// *Практ. врач.* – 1998. - № 12. – С. 9-12.
56. Клетки-продуценты α - и γ -интерферонов человека/ Т.Г. Орлова, М.Н. Соловьева, Е.Г. Славина и соавт.// *Вопр. вирусологии.* - 1990. - № 2. - С. 213-215.
57. Клиническая иммунология. Руководство для врачей./ Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. – М., 1998. – 272 с.
58. Клініко-біохімічні, генетичні та імунологічні особливості вірусних і вірусно-бактеріальних менингоенцефалітів/ А.О Руденко, Л.В. Муравська, Л.Л. Громашевська та співавт.// *Інфекційні хвороби.* - 1999. - №2. - С. 32-34.
59. Ковальский Г.С., Ковальская Т.В., Анисимова Н.И. Клиника и этиология серозного менингита у взрослых// *Советская медицина.* - 1982. - № 6. - С. 110-112.
60. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция// *Иммунология.* - 1995.- № 1.- С. 4-7.
61. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунного статуса человека на современном этапе// *Иммунология.* – 1990. - № 5. – С. 4-7.
62. Комар В.И. Применение препаратов пантотеновой кислоты в лечении больных ВГА// *Тер. архив.* - 1991. - № 11. - С. 58-60.
63. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. – Одесса, 1993. – 208 с.
64. Кузнецов В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции// *Иммунология.*- 1987.- № 4.- С. 30-34.
65. Кузнецов В.П. Современное состояние проблемы интерферона (теоретические и практические аспекты)// *Антибиотики.* - 1989. - № 9. - С. 649-651.

66. Кузнецов В.П. Человеческие интерфероны: биологические свойства, опыт профилактического и лечебного применения// Острые респираторные заболевания у детей. - М., 1986. - 112 с.
67. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. - М.: Медицина, 1986. - 220 с.
68. Лаврухина Л.А., Ершов Ф.И. Антипролиферативный эффект индукторов интерферона// Вопр. вирусологии. - 1985. - № 4. - С. 446-449.
69. Лебедев К.А., Петров Р.В., Лопухин Ю.М. Т- и В- иммунокомпетентные клетки у людей разных возрастных групп// ЖМЭИ. – 1977. - № 2. – С. 67-72.
70. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунный статус человека. Сообщение 1: Необходимость системного подхода// Физиология человека. – 1989. – т.15, №1. – С. 131-142.
71. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунный статус человека. Сообщение 2: Первые успехи системного подхода// Физиология человека. – 1989. – т.15, №2. – С. 115-126.
72. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
73. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Сдвиги иммунограммы у людей с нормальной антиинфекционной защитой// Физиология человека. – 1990. – т.16, №6. – С. 127-136.
74. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах // Физиологический журнал. – 1997. – т.23, №2. – С. 124-131.
75. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Н.В.Козаченко. Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека// Физиология человека. – 1989. – т.15, №6. – С. 34-45.
76. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Нестерина Л.Ф. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека// Физиология человека. – 1987. – т.13, №5. – С. 839-847.
77. Ледина А.В. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне персистентной энтеровирусной инфекции:

- Автореф. дис... канд. мед. наук / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – 1996. – 21 с.
78. Лесков В.П. Иммуностимуляторы// Аллергия, астма, клин. иммунол. – 1999. - № 4. – С. 12-25.
79. Лещинская Н.И., Учайкин В.Ф. Острые вирусные энцефалиты у детей. - М.: Медицина. - 1990 г.
80. Лікування вірусних менінгітів (менінгоенцефалітів)/ В.М. Тітов, О.М. Зінчук, Т.І. Алексанян і співавт.// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 150-152.
81. Ляшенко В.А., Дрожеников В.А., Молотковская И.М. Механизмы активации иммунокомпетентных клеток. - М.: Медицина, 1988. - 240 с.
82. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор)// Терапевтический архив. – 1998. – т.70, № 11. – С. 35-39.
83. Мешкова Е.Н., Менткевич Л.М. Потенцирование антивирусной активности человеческих интерферонов виразолом// Вопр. вирусологии. - 1987. - № 5. - С. 570-573.
84. Михайлов И.Б. Лекарственные препараты, применяемые для лечения менингитов. - СПб., 1993.- 157 с.
85. Михайлова А.А. Участие медиаторов иммунитета в нейро-иммунном взаимодействии// Иммунология. - 1992. - № 4. - С. 4-7.
86. Модуляция системы интерферона препаратами гамма-глобулина/ С.С. Григорян, Т.А. Семененко, А.И. Катков, Ф.И. Ершов// Вопр. вирусологии. - 1991. - № 1. - С. 53-54.
87. Мусабаев Э.И., Файзуллаева Д.Б. Сравнительная характеристика индуктора интерферогенеза - амиксина и альфа интерферона - интрона А при лечении больных хроническим гепатитом В и С// Вестник врача общей практики. – 2001. - № 1. – С. 43-46.
88. Наровлянский А.Н., Амченкова А.М., Акимов Э.Г. Исследование поверхностных мембран в линиях человеческих клеток с различной

- чувствительностью к интерферону// Вопр. вирусологии. - 1991. - №1. - С. 48-52.
89. Некоторые эпидемиологические особенности серозного менингита энтеровирусной этиологии/ Н.Я. Бенедиктова, С.Ф. Закирова, Ю.И. Васерин, О.С. Утницкая// ЖМЄИ. - 1984. - № 4. - С.12-17.
90. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине// Аллергология и иммунология. – 2000. – т.1, № 3. – С. 18-28.
91. Никитин Е.В., Карпинчик В.А. Использование Амиксина в лечении и профилактике гриппа// Провизор. - 2000. - № 21. - С. 37-38.
92. Никитин Е.В., Чабан Т.В., Лапай В.С. Использование индуктора интерферона амиксина в комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов. - Одесса, 2000. - 16 с.
93. Новые подходы к скринингу индукторов интерферона/ Э.Б. Тазулахова, О.В. Паршина, Т.Е. Гусева и соавт.// ЖМЄИ. - 1994. - № 6. - С. 91-93.
94. Носик Н.Н. Индукторы интерферона как средства противовирусной защиты: Автореф. дис. ... д-ра.мед.наук. - М., 1988. - 43 с.
95. Носик Н.Н., Ершов Ф.И. Свойства дсРНК как индуктора интерферона// Вопр. вирусологии. - 1984. - № 5. - С. 580-603.
96. Носик Н.Н., Носик Д.Н., Кузнецова Н.В. Ингибирующее действие индукторов интерферона на размножение вируса иммунодефицита человека// Вопр. вирусологии. - 1992. - № 2. - С. 92-94.
97. Орлова Т.Г., Соловьева М.Н., Славина Е.Г. Роль гетерологичных вспомогательных клеток в продукции γ -интерферона Т-лимфоцитами крови и лимфы человека// Вопр. вирусологии. -1990. - № 4. - С. 335-337.
98. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия.- М.: Медицина, 1995. - 224 с.
99. Парфенов В.В., Тихонова В. А. Система интерферона: ингибиторы действия интерферона// Фармакология и токсикология.- 1990. - № 6. - С. 71-77.

100. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Орадовская И.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения страны// Иммунология. - 1992. - № 4. - С. 43-53.
101. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии// Иммунология. – 1994. - № 6. – С. 6-9.
102. Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов// Антибиотики и химиотерапия. –2000. - № 12. – С. 3-8.
103. Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И., Рубцов И.В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. - М.: Мир, 1989. - 279 с.
104. Покровский В.И., Малеев В.В. Этиотропная терапия инфекционных болезней// Терапевтический архив. - 1993. - № 11. - С. 4-7.
105. Половцева Т.В. Понятие о структуре и функциях иммунной системы// Гематология и трансфузиология. - 1993. - № 4. - С. 9-11.
106. Потапнев М.Т., Печковский Д.В. Влияние цитокинов воспаления на фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов человека// Иммунология. - 1992. - № 3. - С.34-36.
107. Пригнічення репродукції вірусу імунодефіциту людини в культурі клітин за допомогою молекулярного комплексу РНК-тилорон/ О.В. Карпов, С.В. Антоненко, О.В. Барбашева, М.Я. Співак // Доповіді Нац. Академії наук України. - 1997. - № 2. - С. 168-170.
108. Про спалах серозних менингоенцефалітів у днепропетровській області/ М.С. Суремченко, Л.В. Тимофесва, К.М. Легеза та співавт.// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 150-152.
109. Противовирусная активность ряда отечественных химиопрепаратов; индуктора интерферона ларифана и их комбинаций на модели экспериментального генитального герпеса у морских свинок / Н.Д. Львов,

- Е.О. Самойлович, И.А. Тихончук и соавт.// Вопр. вирусологии. - 1990. - № 4 - С. 338-342.
110. Противовирусные свойства 4-йодантипирина при экспериментальной энтеровирусной инфекции/ В.Е. Яворовская, Л.Н. Гриценко, С.А. Петров, А.Н. Евстропов// Вопр. вирусологии. – 1994. – т. 39, № 4. – С. 184-187.
111. Противоопухолевая активность аналогов тилорона и их сочетания с цитостатическими препаратами/ В.Г. Пинчук, К.П. Балицкий, И.Г. Векслер и соавт.// Химиотерапия опухолей в СССР. - 1983. - Вып. 39. - С. 28-34.
112. Расповсюдженість нейроінфекційних захворювань ентеровірусної природи/ В.І. Задорожна, В.І. Бондаренко, Л.М. Гриценко і співавт.// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 56-58.
113. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. - Смоленск: Русич-Принт, 1997. - 118 с.
114. Резников Ю.П. Иммунокорректирующая терапия на рубеже тысячелетий// Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2000. - № 3. - С. 1-5.
115. Резникова Е.В., Аксенов О.А., Мурина Е.А. Динамика образования интерферона в крови и спинномозговой жидкости у детей при менингитах различной этиологии// Педиатрия. – 1989.- № 3. – С. 112-113.
116. Результаты клинического изучения амиксина/ Ю.А. Шмельков, С.С. Григорян, Н.П.Чилсов и соавт.// II Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», (Москва, 1995 г.). - М., 1995. - С. 193-194.
117. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.: Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
118. Санин А.В., Манько В.М. Неспецифический иммунитет// Гематология и трансфузиология. - 1993. - № 4. - С.11-13.
119. Селькова Е.П. Опыт реальной неспецифической профилактики острых респираторных вирусных инфекций. - М., 1999. - 16 с.
120. Семененя И.Н. Естественные киллерные клетки как звено в иммунной системе организма// Иммунология. - 1991. - № 4. - С. 4-6.

121. Семенов Б.Ф., Кауленд Д.Р., Баландин Н.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. - М.: Медицина, 1982. - С. 140-172.
122. Сенюк О., Герей Т. Иммунологический диагноз и оптимизация лечения. - Київ: Наукова думка, 1993. - 345 с.
123. Сепетлиев Д. Статистические методы научных медицинских исследований/ Под ред. А.М. Меркова. - М.: Медицина. -1968. - 365 с.
124. Серозные менингиты в г. Одессе в летне-осенний период 1984 года./ Зеваков В.Ф., Гедзул О.В., Пясецкий Б.Н. и др. //Врачебное дело. - 1986. - № 11. - С. 107-109.
125. Серозный менингит энтеровирусной этиологии/ Э.И. Соловьёва, А.Н. Черёмухина, И.А. Соколова, З.И. Галкина// Советская медицина. –1986. - № 4.- С. 98-99.
126. Состояние системы интерферона и естественной цитотоксичности у больных острым вирусным гепатитом А и В/ О.В. Каверина, Л.Г. Чернова, А.П. Фабриков и соавт.// Терапевтический архив. - 1994. - № 2. - С. 7-9.
127. Спыну К.И. Энтеровирусы в окружающей среде и их эпидемиологическая значимость. - Кишинев: Шниинца, 1991. - 255 с.
128. Сравнительная характеристика интерферониндуцирующей способности двух препаратов, относящихся к ароматическим углеводородам/ Э.Б. Тазулахова, М.М. Козловский, Н.П. Чижов и соавт.// Вопр. вирусологии. - 1991. - т.36, № 4. - С. 303-305.
129. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. - М., 1996. - С. 368-369.
130. Сучасні методи діагностики та лікування серозних менингітів/ В.В. Гебеш, О.В. Гебеш, О.В. Мельник, В.Г. Бичек// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 35-37.
131. Тазулахова Э.Б., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И. Роль макрофагов в продукции интерферона//Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – т.35, № 11. – С. 40-44.

132. Тітов М.Б. Вірусні серозні менінгіти// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. – С. 152-154
133. Уманский К.Г. Куда ведут спорные вопросы. Проблемы нейровирусных болезней. - М.: «С-инфо», 1993. - 72 с.
134. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека/ А.А. Ваничкин, Н.Н. Бушуева, Т.В. Дегтеренко и соавт.(метод. рекомендации). - Одесса, 1990. - 24 с.
135. Устинова О.Ю. Система интерферона при менингеальной форме клещевого энцефалита, влияние интерферонотерапии на динамику клинико-лабораторных показателей: Автореф. дис...канд.мед.наук / Московская медицинская академия. – 1996. – 20 с.
136. Фонталин Л.Н. Иммунологическая толерантность и неспецифическая иммунодепрессия при инфекционных процессах// Журн. микробиол. - 1989. - № 2. - С. 108-114.
137. Фрейдлин И.С. Диагностическая и прогностическая значимость иммуноцитоклиновых тестов// Клиническая иммунология.- 1995. - № 1. - С. 81-86.
138. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети// Иммунология. - 1995. - №3. - С. 44-48.
139. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов. - Винница: Изд-во мед. ун-та, 1995. - 233 с.
140. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. - М.: Медицина, 2000. - 432 с
141. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение// Иммунология. – 1999. - № 1. – С. 14-17.
142. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение// Аллергология и иммунология. – 2000. – т.1, № 2. – С. 14-15.

143. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции// Иммунология. – 2000. - № 1. – С. 61-64.
144. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения// Леч. врач. – 1998. - № 4. – С. 46-51.
145. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии// Аллергия, астма, клин. иммунол. – 2000. - № 1. – С. 9-16.
146. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Чередеев А.Н. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения// Иммунология. – 1998. - № 6. – С. 8-16.
147. Цой И.Г. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных киллеров и продукцию интерферона// Журн. микробиол. - 1994. - № 6. - С.112-113.
148. Чекнев С.Б. Недостаточность системы интерферона как механизм развития иммунодефицита по естественным киллерам// Иммунология.- 1993.- № 6.- С. 8-12.
149. Чижов Н.П. Молекулярная стратегия - новый этап химиотерапии вирусных инфекций// Вопр. вирусологии. - 1992. - № 3. -С. 177-178.
150. Чижов Н.П., Борисова М.А. Структура и биологическая активность низкомолекулярных индукторов интерферона// Антибиотики и мед. биотехнология. - 1987. – т. 32, № 9. - С. 706-715.
151. Чижов Н.П., Смальская Т.Т., Бойченко П.И. Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности амиксина// Вопр. вирусологии. - 1990. - № 5. - С. 411-414.
152. Чукавина А.И., Бабинцев В.Б., Андреева С.Г. Клиническая характеристика серозных менингитов, вызванных энтеровирусами Коксаки В// Педиатрия. - 1986. - № 11. - С. 76- 77.
153. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция нейтрофилов цитокинами// Иммунология. - 1994. - № 1.- С. 4-7.
154. Энтеровирусная инфекция: новые аспекты./ Под ред. В.Е. Яровской. - Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990. - 220 с.

155. Эптеровирусный менингит/ Т.А. Аглямова, Д.К. Башкирова, Д.Г. Гатина и соавт.// Науч. конф. и VII съезд итало-российского общ-ва по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 5-6 декабря, 2002). – СПб., 2002. – С. 6-7.
156. Эффект низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальном гепатите мышей/ Э.Б. Тазулахова, А.М. Сайиткулов, И.Ф. Баринский и соавт.// Вопр. вирусологии. - 1988. - № 2. - С. 179-181.
157. Эффективность лаферона в лечении взрослых больных некоторыми вирусными инфекциями/ В.В. Гебеш, О.В. Дегтяренко, В.П. Галузинский и соавт.// Инфекции не знают границ. - Харьков, 1999. – С. 27-28.
158. Ярилин А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
159. Abbott R.J., Bolderson I., Gruer P.J. IFN-gamma and IFN-alpha in CSF in viral meningitis// Lancet. - 1985. - Aug 24;2(8452). – P. 456-457.
160. Abbott RJ, Bolderson I, Gruer PJ. Assessment of an immunoassay for interferon-alpha in cerebrospinal fluid as a diagnostic aid in infections of the central nervous system//J Infect. – 1987. - Sep;15(2). – P. 153-160.
161. Accessory cell signals insolved in T-cell activation / T.O. Geppert, L.S. Davis, H. Gur et al.// Immunol. Rev. - 1990. - Vol.117. - P.1-66.
162. Activity of pleconaril against enteroviruses/ D.C. Pevear, T.M. Tull, M.E. Seipel, J.M.Groarke//Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. - Sep;43(9). – P. 2109-2115.
163. An epidemic of aseptic meningitis caused by echoviruses in Fukuoka Prefecture during April 1997 to August 1998/ M. Hamasaki, J. Kajiwara, T. Ishibasi et al.// Kansenshogaku Zasshi. – 1999. - Feb;73(2). – P. 138-143.
164. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan/ M.T. Ho, E.R. Chen, K.H. Hsu et al.// N Engl. J Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 929-935.
165. Antipicornavirus activity of tetrazole analogues related to disoxaril/ G.D. Diana, D. Cutcliffe, D.L. Volkots et al.// J Med. Chem. - 1993. – Vol. 36. – P. 3240-3250.

166. Antiviral effect of lymphokine-activated killer cells: chemotaxis and homing to sites of virus infection/ R.J. Natuk, J.F. Bukowski, J.O. Brubaker, R.M. Welsh// J Virol. – 1989. - Nov;63(11). – P. 4969-4971.
167. Antiviral immune responses in the absence of organized lymphoid T cell zones in plt/plt mice/ T. Junt, H. Nakano, T. Dumrese, T. Kakiuchi// J Immunol. – 2002. - Jun 15;168(12). – P. 6032-6040.
168. Aquet T.M., Mogensen K.E. Interferon receptors/ Ed. by J. Gresser// Interferon. - London: Academic Press, 1983. - Vol. 5. - P. 1-22.
169. Assay of an interferon-induced enzyme in white blood cells as a diagnostic aid in viral diseases/ A. Schather, D. Wellach, G. Merlin et al.// Lancet. - 1981. - Vol. 2, N 8245. - P. 497-500.
170. Atkinson PJ, Sharland M, Maguire H Predominant enteroviral serotypes causing meningitis// Arch. Dis. Child. – 1998. - Apr;78(4). – P. 373-374.
171. Baltimor D. Picornaviruses are no longer black boxes// Science.- 1985. - Vol. 229. - P. 1366-1367.
172. Baron S., Tying S.K., Fleishmann Jr. W.R. The interferons. Mechanism of action and clinical applications// JAMA.- 1991.- Vol. 266. - P. 1375-1383.
173. Billiau A. The interferon system as a basis for antiviral therapy or prophylaxis// Antiviral Research. - 1985. - N 5, Suppl. 1. - P. 131-140.
174. Biron C.A., Welsh R.M. Activation and Role of natural killer cells in virus infections// Medical Microbiology and Immunology. - 1982. - Vol. 170, N1. - P. 155-172.
175. Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C. Innate immune responses to LCMV infections: natural killer cells and cytokines (Review)// Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2002. – Vol.263. – P. 7-27.
176. Bocci B. Production and Role of interferon in Physiological conditions// Biol. Rev. - 1981. - Vol. 56. - P. 49-85.
177. Boglioni C., Nilsen T.W. Mechanisms of antiviral action of interferon// Interferon receptors /Ed. by J. Gresser. - London: Academic Press. - 1983. - Vol. 5. - P. 23-42.

178. Bukowski J.F., Biron C.A., Welsh R.M. Elevated natural killer cell-mediated cytotoxicity, plasma interferon, and tumor cell rejection in mice persistently infected with lymphocytic choriomeningitis virus// *J Immunol.* – 1983. - Aug;131(2). – P. 991-996.
179. Butcher E.C. Cellular and molecular mechanisms that direct leucocyte traffic// *Amer. J. Path.* - 1990. - Vol.136. - P. 3-12.
180. Chemokines in meningitis of different etiologies (Review)/ S. Grygorczuk, S. Pancewicz, M. Kondrusik et al.// *Pol Merkuriusz Lek.* – 2001. - Feb;10(56). – P. 117-21.
181. Chonmaitree T., Baron S. Bacteria and viruses induce production of interferon in the cerebrospinal fluid of children with acute meningitis: a study of 57 cases and review (Review)// *Rev. Infect. Dis.* – 1991. - Nov-Dec;13(6). - P. 1061-1065.
182. Chronic enteroviral meningo-encephalitis in X-linked agammaglobulinaemia: favourable response to anti-enteroviral treatment/ M. Schmutz, R. Lauener, W. Bossart et al.// *Eur J Pediatr.* – 1999. – Vol.158. – P. 1010-1011.
183. Cirelli R., Herne K., Tyring S.K. Interferons: An Overview of Their Pharmacology// *Clin. Immunother.*- 1996. - N5.- Suppl. 1. - P. 22-30.
184. Clinical and economic significance of nonpolio enterovirus illness in private pediatric practice. / M.E. Pichichero, S. McLinn, H.A. Rotbart et al.// *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1126-1134.
185. Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enterovirus meningitis/ S.K. Rice, R.E. Heinl, L.L. Thornton, S.M. Opal// *Pediatr. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 931-937.
186. Critical role for activation of antigen-presenting cells in priming of cytotoxic T cell responses after vaccination with virus-like particles/ T. Storni, F. Lechner, I. Erdmann et al.// *J Immunol.* – 2002. - Mar 15;168(6). – P. 2880-2886.
187. Critical role for alpha/beta and gamma interferons in persistence of lymphocytic choriomeningitis virus by clonal exhaustion of cytotoxic T cells/ R. Ou, S. Zhou, L. Huang, D.J. Moskopidhis// *Virol.* – 2001. - Sep;75(18). – P. 8407-8423.

188. Cronstein B.N., Weissman G. The adhesion molecules of inflammation// *Arthr. and Rheum.* - 1993. - Vol.36. - P.147-157.
189. Diana G.D., Pevear D.C. Antipicornavirus drugs: current status// *Antivir. Chem. Chemother.* - 1997. – Vol. 8. – P. 401-408.
190. Disseminated coxsackie A9 infection complicating bone marrow transplantation/ V.M. Aquino, R.A. Farah, M.C. Lee, E.S. Sandler// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15. – P.1053-1054.
191. Effect of interferon-alpha on immunoglobulin synthesis by human B cells/ M. Peters, J.J. Ambms, A. Zheleznyak et al.// *J. Immunol.* - 1986. - Vol.137, N 10. - P. 3153-3157.
192. Enterovirus infections in Germany: comparative evaluation of different laboratory diagnostic methods/ S. Buxbaum, A. Berger, W. Preiser et al.// *Infection.* – 2001. - May-Jun; 29(3). – P. 138-142.
193. Enterovirus meningitis in adults/ H.A. Rotbart, P.J. Brennan, K.H. Fife et al.// *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 896-898.
194. Enterovirus meningitis in an adult/ J.M. Olivot, S. Bemisty, R. Levy et al.// *Rev. Neurol. (Paris).* – 1998. - Jun;154(5). – P. 429-430.
195. Eskola G., Ruuskanen O. Assessment of B- and T-cellfunction in immunodeficiency// *Ann.Clin.Res.* - 1987. - Vol. 4.- P. 258-262.
196. Fujioka S., Koide H., Kitaura Y. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis// *Am. Heart. J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 760-765.
197. General and specific immunosuppression caused by antiviral T-cell responses (Review)/ R.M. Zinkernagel, O. Planz,S. Ehl et al.// *Immunol. Rev.* – 1999. - Apr;168. – P. 305-315.
198. Harley A. Rotbart M.D. Antiviral therapy for enteroviral infections// *Pediatric infectious disease journal.* – 1999. – Vol. 18. – P. 632-633.
199. Heudorf U. Summer 1997 viral meningitis in children Frankfurt/Main - a discussion of the revised communicable disease control regulation// *Gesundheitswesen.* – 1998. - May;60(5). – P. 307-310.

200. Host factors influencing viral persistence (Review)/ A.R. Thomsen, A. Nansen, S.O. Andreasen et al.// *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2000. - Aug 29;355(1400). – P. 1031-1041.
201. Hotopf M., Noah N., Wessely S. Chronic fatigue and minor psychiatric morbidity after viral meningitis: a controlled study// *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1996. - May;60(5). – P. 504-509.
202. Huang C.C., Liu C.C., Chang Y.C. Enterovirus 71 infection and neurologic complications.// *N Engl. J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 357-358.
203. Humoral immunity due to long-lived plasma cells/ M.K. Slifka, R. Antia, J.K. Whitmire, R. Ahmed// *Immunity.* – 1998. - Mar;8(3). – P. 363-372.
204. Immunodominance in virus-induced CD8(+) T-cell responses is dramatically modified by DNA immunization and is regulated by gamma interferon/ F. Rodriguez, S. Harkins, M.K. Slifka, J.L. Whitton// *J Virol.* – 2002. - May;76(9). – P. 4251-4259.
205. In vivo induction of a high-avidity, high-frequency cytotoxic T-lymphocyte response is associated with antiviral protective immunity/ C. Sedlik, G. Dadaglio, M.F. Saron et al.// *J Virol.* – 2000. - Jul;74(13). – P. 5769-5775.
206. Interferon-gamma in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis/ R.B. Tang, S.J. Chen, K.K. Wu et al.// *Chung Hua I Hsueh Tsa Chin (Taipei).* – 1997. - Apr;59(4). – P. 248-253.
207. Interferon-gamma induction by lipopolysaccharide: dependence on interleukin 2 and macrophages / D.K. Blanchard, J.Y. Djeu, T.W. Klein et al.// *J Immunol.* – 1986. - Feb 1;136(3). – P. 963-970.
208. Intrathecal interferon therapy in chronic echovirus meningoencephalitis in Bruton type agammaglobulinemia/ A. von der Wense, B. Herrmann, R. Deppermann et al.// *Klin Padiatr.* - 1998. - Mar-Apr;210(2). – P. 51-55.
209. Johnson H.N. Viruses, interferon and the immune response/ *Illinois Med. J.* - 1980. - Vol.157., N 5. - P. 294-299.
210. Joshi A.R., Sarkar F.H., Gupta S.L. Interferon receptors// *J. Biol. Chem.* - 1982. - Vol. 252, N 23. - P. 13884-13887.

211. Kaji M. Enteroviral meningitis (Review)// Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. – 1999. – Vol. 24, Pt. 2. – P. 7-10.
212. Kandolf R. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy (Review)// Med Klin.– 1998.- Apr 15;93(4).– P. 215-222.
213. Lemer A.M., Reyes M.P. Coxsackieviruses myocarditis with special reference to acute and chronic effects// Cardiovascular Dis. - 1985. - V.27. - P.373-394.
214. Lennartz H. Enterovirus infections// Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. – 1963. – V.20. – P. 89-126.
215. Levin S., Hahn T. Interferon and immune response// Clin. Exp. Immunol. - 1985. - Vol. 60. - P. 267-273.
216. Levis S. Interferon in acute viral infections// Eur. J. Pediatr. - 1983. - Vol. 140, N 1. - P. 2-4.
217. Liebeskind B. Pericarditis caused by virus of the Coxsackie group (Review)// Helv. Med. Acta. – 1963. - Oct; 30(3). – P. 247-271.
218. Liles W.C., Van Voorhis W.C. Nomenclature and Biologic Significance of Cytokines Involved in Inflammation and the Host Immune Response (Review)// The Journal of Infectious Diseases.- 1995.- Vol. 172. - P. 1573-1580.
219. Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis/ I.S. Jonathan, R.M. Philip, P.R. John, B.S. Pamela// The Journal of Pediatrics. - 1980. - Vol. 96, N.3., part 2. - P. 559-563.
220. Manki A., Oda M., Seino Y. Neurologic diseases of enterovirus infections: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and enteroviruses type 68-72// Nippon Rinsho. – 1997. - Apr;55(4). – P. 849-854.
221. Martino T.A., Liu P., Petric M., Sole M.J. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies/ In: H.A. Rotbart (ed.), Human enterovirus infections. - Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 1995. – P. 283-353.
222. Mauer I.D., Kruder R.E. Interferon and interferon-inducers. Clinical application// Clin. Res. - 1989. - Vol. 21. - P. 802-808.
223. McConnell J. Enteroviruses succumb to new drug// Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 1185.

224. McKinney R.E.Jr, Katz S.L., Wilfert C.M. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients// *Rev. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 9. – P. 3345-3346.
225. Melnick J.L. Enteroviruses. *Viral infections of Humans, Epidemiology and Control*/ Ed. F.S. Evans. - N.Y.: Plenum Publishing Co., 1981. - P. 187-251.
226. Meningitis and meningoencephalitis caused by enteroviruses from the ECHO and Coxsackie group/ M. Mocic, M. Kecmanovic, V. Suvakovic et al.// *Med. Glas.* – 1965. - Aug-Sep;19(8). - P. 180-184.
227. Miwa C, Sawatari S. Epidemic of aseptic meningitis with echovirus type 6 in Gifu Prefecture in 1992// *Kansenshogaku Zasshi.* – 1994. - Sep;68(9). – P. 1063-1067.
228. Molecular epidemiology of enterovirus outbreaks in Canada during 1991-1992: identification of echovirus 30 and coxsackievirus B1 strains by amplicon sequencing/ M.A. Drebot, C.Y. Nguan, Campbell Jj et al.// *J Med Virol* – 1994. - Dec;44(4). – P. 340-347.
229. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin.// Abzug M.J., Keyserling H.L., Lee M.L., et al. / *Clin Infect Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1201-1205
230. Neutralizing antibody and interferon-alpha in cerebrospinal fluids and sera of acute aseptic meningitis./ Ichimura H, Shimase K, Tamura I, et al.// *J Med Virol.* – 1985. - Mar;15(3). –P. 231-237.
231. NK cell functions restrain T cell responses during viral infections./ Su HC, Nguyen KB, Salazar-Mather TP et al.// *Eur J Immunol.* – 2001. - Oct;31(10). – P. 3048-3055.
232. Obernikowicz B. Clinical observations in the enterovirus cerebrospinal meningitis outbreak in the Plotsk region in the fall of 1995.// *Przegl. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 52, N 4. – P. 483-490.
233. Oldstone M.B. Immunopathology of persistent viral infections.// *Hosp. Pract.* (Off Ed). – 1982. - Dec;17(12). – P. 61-72.

234. Oleszak E., Stewart W.E. 2nd. Potentiation of the antiviral and anticellular activities of interferons by mixtures of HuIFN-gamma and HuIFN-alpha or HuIFN-beta.// *J Interferon Res.* – 1985. - Spring;5(2). – P. 361-371.
235. Original antigenic sin' phenomenon in neutralizing antibody responses in children with enterovirus meningitis./ Tsuchiya H., Furukawa M., Matsui M., et al.// *J Clin Virol.* – 2000. - Dec;19(3). – P. 205-207.
236. Persistent virus infection despite chronic cytotoxic T-lymphocyte activation in gamma interferon-deficient mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. /Bartholdy C., Christensen J.P., Wodarz D., Thomsen A.R.// *J Virol.* – 2000. - Nov;74(22). – P. 10304-10311.
237. Pevear DC. Antiviral therapy for picornavirus infections: pleconaril. In: Program and abstracts of the 15th Annual Clinical Virology Symposium (Clearwater, Florida). - Tampa, FL: University of South Florida Press, 1999.
238. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation./ Galama J.M., de Leeuw N., Wittebol S., et al.// *Clin Infect Dis.* – 1996. – Vol. 22. – P. 1004-1008.
239. Reina J, Ballesteros F. Pleconaril, a new antiviral drug with activity against picornavirus.// *Rev Esp Quimioter.* – 2000. - Sep;13(3).- P. 257-262. Review.
240. Repo H. Defects in phagocytic function // *Ann.Clin. Res.* - 1987. - Vol. 4. - P. 263-279.
241. Rewers M., Atkinson M. The possible role of enteroviruses in diabetes mellitus, In H.A. Rotbart (ed.), *Human enterovirus infections.* - Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 1995. - P. 353-385.
242. Rogers J.M., Diana G.D., McKinlay M.A. Pleconaril. A broad spectrum antipicornaviral agent.// *Adv Exp Med Biol.* – 1999. – P. 458-469. Review.
243. Role of lymphotoxin alpha in T-cell responses during an acute viral infection. /Suresh M., Lanier G., Large M.K., et al.// *J Virol.* – 2002. - Apr;76(8). – P. 3943-3951.
244. Role of natural killer cells in virus infections of mice./ Welsh R.M., Biron C.A., Bukowski J.F., et al.// *Surv Synth Pathol Res.* – 1984. – Vol. 3, N 5. – P.409-431. Review

245. Rotbart HA, O'Connell JF, McKinlay MA. Treatment of human enterovirus infections. //Antivir Res. – 1998. – Vol. 38. – P. 114-114.
246. Rotbart H.A., Webster A.D.; Pleconaril Treatment Registry Group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril.// Clin Infect Dis. – 2001. - Jan 15;32(2). – P. 228-235
247. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system.// Clin Infect Dis. – 1995. – Vol. 20. – P. 971-981.
248. Rotbart H.A. Meningitis and encephalitis. In: H.A.Rotbart (ed.), Human enterovirus infections. - Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 1995. – P. 271-289.
249. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. /Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I.// J Interferon Cytokine Res. – 2001. - Feb;21(2). – P. 65-73. Review.
250. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment// Curr Opin Pediatr. – 2001. - Feb;13(1). – P. 65-69.
251. Schiff GM, Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection.// J Infect Dis. – 2000. - Jan;181(1). – P. 20-26.
252. Selected studies of humoral and cellular immunity in children with serous cerebrospinal meningitis and pharyngitis/ Patrzalek M., Bartelik S., Konstantynowicz A., Bartosz B.// Pediatr Pol. – 1986. - Jun;61(6). – P. 360-364.
253. Slifka M.K., Ahmed R. B cell responses and immune memory.// Dev Biol Stand. – 1998. – Vol. 95. –P. 105-115.
254. Slifka M.K., Matloubian M., Ahmed R. Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection.// J. Virol. – 1995. - Mar;69(3). –P. 1895-1902.
255. Slifka M.K. Mechanisms of humoral immunity explored through studies of LCMV infection.// Curr Top Microbiol Immunol. – 2002. – Vol. 263. – P. 67-81. Review
256. Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system// Nature. - 1990. - Vol.346. - P. 425-434.

257. Steinmann J, Ullmann U. Virus diseases of the central nervous system.// *Med Klin.* - 1981. - Oct 9;76(21). – P. 582-586.
258. Strikas RA, Anderson LJ, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enterovirus in the United States, 1970-1983.// *J Infect Dis.* – 1986. – Vol. 153. – P. 346-351.
259. The leukocyte integrins/ Kishimoto T.K., Larson R.S., Corbi A.L. et al.// *Adv.Immunol.* - 1989. - Vol. 46. - P. 149-182.
260. Tough D.F., Sprent J. Bystander stimulation of T cells in vivo by cytokines.// *Vet Immunol Immunopathol.* – 1998. - May 15;63(1-2). – P. 123-129. Review
261. Toy J.L. The interferons// *Clin. Exp. Immunology.*- 1983.- Vol. 54.- P. 1-13.
262. Uysal G., Ozkaya E., Guven A. Echovirus 30 outbreak of aseptic meningitis in Turkey.// *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. - May;19(5). – P. 490.
263. Van der Valk P., Herman C.J. Leukocyte functions // *Lab.Invest.* - 1987. - Vol.56., N2. - P.127-137.
264. Van Seventer G.A., Shimizi Y., Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation // *Curr. Opin.Immunol.* - 1991. - Vol. 3. - P. 294-303.
265. Vikingsson A, Pederson K, Muller D. Enumeration of IFN-gamma producing lymphocytes by flow cytometry and correlation with quantitative measurement of IFN-gamma.// *J Immunol Methods.* – 1994. - Aug 1;173(2). – P. 219-228.
266. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function./ Zajac A.J., Blattman J.N., Murali-Krishna K., et al.// *J Exp Med.* – 1998. - Dec 21;188(12). – P. 2205-2213.
267. Welsh R.M., Yang H., Bukowski J.F. The role of interferon in the regulation of virus infections by cytotoxic lymphocytes.// *Bioessays.* – 1988. - Jan;8(1). – P. 10-13. Review
268. Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications.// *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol.242. – P. 1-19.
269. Wilfert C.M., Lehrman S.N., Katz S.L. Enteroviruses and meningitis.// *Pediatr Infect Dis.* – 1983. - Jul-Aug;2(4). – P. 333-341.

270. Yarush L.I., Steele R.W. Diagnosis and prospective treatment of enteroviral infections in children.// Clin Pediatr (Phila). – 2000. – Vol. 39. –P. 209-211
271. Yoshida R., Murray H.W., Nathan C.F. Agonist and antagonist effect of the interferon and activation of human neutrophils. Two classes of interferon receptors and blockade of the high-affinity sites by interferon // J. Exp. Med. - 1988. - Vol. 167. - P. 1171-1185.
272. Yoshitomi T., Nishikawa M., Ichiyama T. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients.// Scand J Infect Dis. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 471-474.
273. Zimmerman G.A., Prescott S.M., McIntyre T.M. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering signaling molecules // Immunol. Today. - 1992. - Vol. 13. - P. 93-99.
-