

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНОМ МЕНИНГИТЕ

А.У. Сабитов¹, Ю.Б. Хаманова¹, О.А. Чеснакова¹, А.О. Овчинникова², С.В. Беляева³

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

³Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

Hormonal profile in children with enteroviral meningitis

A.U. Sabitov¹, Yu.B. Khamanova¹, O.A. Chesnakova¹, A.O. Ovchinnikova², S.V. Belyaeva³

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg, Russia

³Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Участие гормонов в сохранении иммунного гомеостаза — процесс сложный, так как гормоны могут оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффект. Изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при заболеваниях могут проявляться низким уровнем трийодтиронина, и в настоящее время обсуждается вопрос о развитии стойкого, характеризующихся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови при отсутствии патологии самой щитовидной железы. В литературе встречается термин — «синдром нетиреоидных заболеваний» (*nonthyroidal illness syndrome*). Один из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний, — это роль провоспалительных цитокинов в нарушении секреторной деятельности щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в целом. Однако точные механизмы снижения трийодтиронина в сыворотке крови остаются до конца не изученными, в том числе и взаимосвязь тиреоидного статуса с объективными критериями системного воспаления у детей, особенно при вирусной инфекции.

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2009–2012 гг. Под наблюдением находился 71 ребенок с энтеровирусным менингитом в возрасте от 3 до 14 лет. Исследовали уровни тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и внутриклеточный синтез цитокинов лимфоцитов крови. Характер сдвигов в гормональном статусе у детей при энтеровирусном менингите можно трактовать как синдром нетиреоидных заболеваний. Низкий уровень трийодтиронина коррелирует со сроками санации ликвора и показателями контрольного плеоцитоза, более длительная санация ликвора наблюдается у детей с низким стартовым уровнем трийодтиронина, отношение шансов (OR=7,3, 95% CI 0,9;6,7). Данный синдром вторичен и возникает как результат воздействия цитокиновой системы на щитовидную железу.

Ключевые слова: дети, энтеровирусная инфекция, менингит, трийодтиронин.

Abstract

Participation of hormones in maintaining immune homeostasis is a complicated process as the hormones can have both immunomodulatory and immunosuppressive effect. Changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in diseases may appear low triiodothyronine, and is currently being discussed the issue of the state of development, characterized by a decrease in blood levels of thyroid hormone in the absence of pathology of the thyroid gland. In the literature there is the term - (*nonthyroidal illness syndrome*) «*netireoidnyh disease syndrome.*» One of the most debated issues related to the pathogenesis of diseases *netireoidnyh syndrome* - this is the role of proinflammatory cytokines in violation of the secretory activity of the thyroid gland and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in general. However, the exact mechanisms for reducing serum triiodothyronine remain poorly studied, including thyroid status and relationship with objective criteria systemic inflammation in children, especially during viral infection.

The paper presents the materials and the results of an open prospective study conducted in the city of Yekaterinburg in 2009-2012. We observed 71 children with enteroviral meningitis at the age of three to fourteen. We studied the levels of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine and intracellular cytokine synthesis in blood lymphocytes. The nature of changes in hormonal status in children with enteroviral meningitis can be treated as a syndrome *netireoidnyh diseases*. Low level of triiodothyronine correlates with the time of CSF readjustment and control pleocytosis indicators, more long-term liquor rehabilitation is mentioned in children with low initial level of triiodothyronine, the odds ratio (OR = 7,3, 95% CI 0,9; 6,7). This syndrome is secondary and occurs as the result of cytokine system on the thyroid gland exposure.

Key words: children, enterovirus infection, meningitis, triiodothyronine.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают поражение респираторной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем [2, 4, 5].

Участие гормонов в сохранении иммунного гомеостаза — процесс сложный, так как гормоны могут оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффект [3, 9]. Изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при заболеваниях, как правило, проявляются низким уровнем общего трийодтиронина (Т3), и в настоящее время обсуждается вопрос о развитии состояний, характеризующихся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови при отсутствии патологии самой щитовидной железы. В литературе встречаются несколько терминов — «синдром нетиреоидных заболеваний» (nonthyroidal illness syndrome), «эутиреоидный патологический синдром», «синдром низкого Т3», «синдром эутиреоидной слабости» (euthyroid sick syndrome), «синдром псевдодисфункции щитовидной железы» [10]. Наиболее предпочтительным является обозначение данного состояния как синдрома нетиреоидных заболеваний (СНТЗ, NTIS) [7]. Данный синдром — не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью или длительностью. Существенную роль в формировании СНТЗ отводят цитокинам, имеется ряд работ, где показано формирование данной патологии щитовидной железы в ответ на липосахаридные антигены [1, 6, 8]. Один из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся патогенеза СНТЗ, — это роль провоспалительных цитокинов в нарушении секреторной деятельности щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в целом [6]. Однако точные механизмы снижения Т3 в сыворотке крови остаются до конца не изученными.

На настоящем этапе недостаточно изучена взаимосвязь тиреоидного статуса с объективными критериями системного воспаления у детей, особенно при вирусной инфекции. Связь щитовидной железы с органами иммунной системы, роль ее гормонов в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета представляют значительный интерес для исследователей, поскольку открывают новые пути изучения молекулярных основ общепатологических процессов [6].

Цель исследования — уточнить влияние факторов врожденного и адаптивного иммунитета у детей на нейроэндокринную систему при вирусной нейроинфекции.

Материалы и методы

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2009–2012 гг. Под наблюдением находился 71 ребенок с энтеровирусным менингитом (ЭМ) в возрасте от 3 до 14 лет, госпитализированных в отделение нейроинфекций Городской клинической больницы № 40. Был проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, который включал вирусологическое исследование фекальных проб и носоглоточных смывов, парные сыворотки, ПЦР ликвора, общий анализ крови, ликвора. Исследования проводились на базе Клинико-диагностического центра (главный врач д.м.н. профессор Я.Б. Бейкин). Для оценки иммунного статуса содержание лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов определялось с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex (ABX). Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Регистрация результатов проводилась методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюомере FACSscan (Becton Dickinson). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 ч инкубации в присутствии брэфельдина А при 37 °С, в атмосфере 5 % CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали PMA («Sigma», 50ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 μ g/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) PE-конъюгированных анти-ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α -антител (Caltag). Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов) и поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3), свободного тироксина (сТ4) и кортизола в сыворотке крови определяли на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «ADVIA Centaur» фирмы Siemens на реагентах той же фирмы. Содержание в сыворотке крови гормонов передней доли гипофиза (ТТГ, референсный интервал

0,2 – 2,9 мМЕ/л), щитовидной железы (сТ3), референсный интервал 3,5 – 7,5 пмоль/л, сТ4, референсный интервал 11,0 – 23,0 пмоль/л) и надпочечников (кортизола, референсный интервал 200,0 – 650,0 нмоль/л).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и «AtteStat», описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В остром периоде энтеровирусной инфекции (ЭВИ) наблюдались инфекционные симптомы (лихорадка, вялость, снижение аппетита), умеренное развитие полиаденита, поражение различных органов и систем. Клиническая картина энтеровирусного менингита характеризовалась общемозговыми симптомами у 99% детей, менингеальными симптомами – у 98%, общеинфекционными – у 98%, сыпью и герпангиной – у 6,8%, катаральным синдромом – у 59% детей.

Исследование спинномозговой жидкости у больных с ЭМ показало, что медиана плеоцитоза ликвора составила 123×10^6 /л, минимальное значение – 11×10^6 /л, максимальное – 1706×10^6 /л. Преимущественно нейтрофильный плеоцитоз наблюдался у 64,7%, лимфоцитарный – у 35,3% пациентов.

Как видно из таблицы 1, содержание тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина у дошкольников в острый период ЭМ превышало показатели здоровых детей этого же возраста при сниженном уровне свободного тироксина ($p < 0,05$).

Уровень кортизола не превышал показатели нормы ($p > 0,05$), с колебаниями в этот период от 178,56 до 995,77 нмоль/л.

В период санации ликвора уровни ТТГ и сТ4 не претерпевали изменений, превышая нормативные значения, уровень сТ3 возрастал ($p = 0,003$), но не достиг уровня здоровых детей ($p < 0,05$). Содержание кортизола в динамике болезни нормализовалось, размах составил 438,96 нмоль/л.

Как показали исследования (табл. 2), у школьников, заболевших менингеальной формой ЭВИ, содержание изучаемых гормонов соответствовало уровню здоровых детей, за исключением сТ3, который был снижен в 1,4 раза ($p < 0,05$). В период реконвалесценции возрастал уровень ТТГ в 1,4 раза ($p = 0,01$) и превышал показатели нормы. Содержание сТ3 также увеличивалось в динамике болезни, но оставалось сниженным по сравнению со здоровыми детьми. Уровень кортизола изменялся незначительно ($p > 0,05$).

Гормоны оказывают либо иммуностимулирующий, либо иммунодепрессивный эффект на клеточные функции: пролиферацию, синтез белка, репликацию нуклеиновых кислот, экспрессию ге-

Таблица 1

Показатели гормонального профиля при энтеровирусном менингите у детей от 3 до 7 лет, n=23 (Ме [Q25-Q75])

Показатель	Острый период		Период реконвалесценции		P
	Ме	Ме [Q25-Q75]	Ме	Ме [Q25-Q75]	
ТТГ мМЕ/л	2,16*	[1,33 – 2,88]	2,25*	[1,90 – 3,43]	P = 0,003
сТ3 пмоль/л	5,22*	[4,54 – 6,19]	6,15*	[5,81 – 6,65]	
сТ4 пмоль/л	15,84*	[14,25 – 16,86]	15,46*	[13,79 – 16,25]	
Кортизол, нмоль/л	514,67	[262,13 – 583,85]	419,26	[335,34 – 546,06]	

Значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

Таблица 2

Характеристика гормонального профиля при энтеровирусном менингите у детей от 7 до 14 лет, n=44 (Ме [Q25-Q75])

	Острый период		Период реконвалесценции		P
	Ме	Ме [Q25-Q75]	Ме	Ме [Q25-Q75]	
ТТГ	1,89	[1,41-2,43]	2,69*	[1,70-3,48]	P = 0,01
сТ3 пмоль/л	4,90*	[3,97-5,51]	5,49*	[5,11-5,97]	P = 0,001
сТ4 пмоль/л	15,28	[13,70-17,13]	14,56	[12,64-16,07]	
Кортизол нмоль/л	469,75	[357,62-590,94]	495,28	[414,91-569,79]	

Значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p < 0,05$; p – значимые различия между группами в динамике.

нов, изменения в клеточных мембранах. Поскольку иммунные процессы модулируются эндокринной системой, мы выделили две группы пациентов (с высокими и низкими уровнями гормонов в сыворотке) – первая группа (высокие уровни кортизола и ТТГ) и вторая группа (низкие уровни кортизола и ТТГ) (табл. 3).

При менингеальной форме ЭВИ у дошкольников с повышенным стартовым уровнем ТТГ имелись различия (преимущественно в стадию реконвалесценции) в клеточном звене иммунитета. В первой группе пациентов (высокие показатели ТТГ) наблюдалась выраженная Т-лимфопения на фоне высоких значений индекса поляризации и CD3⁺IFN- γ как свидетель-

ство активации Т-хелперов 1 типа в стадию реконвалесценции.

При менингеальной форме ЭВИ у дошкольников с повышенным стартовым уровнем кортизола изменения врожденного иммунитета характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом, моноцитозом; со стороны адаптивного иммунитета – повышением функциональной способности CD3⁺лимфоцитов, синтезирующих провоспалительный цитокин – TNF α по сравнению с детьми второй группы ($p < 0,05$) (табл. 4). Существовало различие в клинической картине: длительность фебрильной лихорадки в первой группе составила $2,67 \pm 1,20$ против $0,90 \pm 0,28$ дня во второй группе ($p = 0,01$).

Таблица 3

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у дошкольников с высоким и низким уровнями ТТГ, (M \pm m)

Показатель	I группа (высокий уровень ТТГ), n=6		II группа (низкий уровень ТТГ), n=14	
	M	m	M	m
ТТГ	3,07	0,15	1,82	0,16
TNK, %	6,54	3,75	0,97	0,27
CD3, $\times 10^9$ /л (реконвалесценция)	1,34	0,30	2,69	0,23
CD4, $\times 10^9$ /л (реконвалесценция)	0,66	0,13	1,35	0,12
CD8, $\times 10^9$ /л (реконвалесценция)	0,56	0,10	1,09	0,10
CD3 + IFN γ + /сп, % (реконвалесценция)	0,65	0,05	0,26	0,05
ИП (реконвалесценция)	2,25	0,25	0,25	0,31

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у дошкольников с высоким и низким уровнями кортизола, (M \pm m)

Показатель	I группа, n=8 (высокий уровень кортизола)		II группа, n=15 (низкий уровень кортизола)	
	M	m	M	m
Кортизол, Нмоль/л	760,47	74,60	380,21	39,60
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	12,70	2,87	8,35	0,23
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	7,33	2,78	4,15	0,40
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,55	0,10	0,37	0,03
Ig M (реконвалесценция)	2,33	0,27	1,43	0,10
ЦИК (реконвалесценция)	85,00	31,53	43,00	6,09
CD3 + TNF- α ст., % (реконвалесценция)	27,05	0,75	16,11	1,54
CD3 + IL-2 ст., % (реконвалесценция)	16,00	0,30	8,43	1,19

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p < 0,05$.

Анализ показателей адаптивного иммунитета в динамике болезни у пациентов I группы (с высоким стартовым уровнем кортизола) выявил увеличение уровня иммуноглобулинов М ($p=0,001$) и циркулирующих иммунных комплексов ($p=0,01$). В ответ на антигенное воздействие под влиянием кортизола возрастало число $CD3^+$ лимфоцитов, содержащих $TNF\alpha$ и $IL2$ ($p=0,01$), увеличивался их функциональный резерв, медианы индексов стимуляции равны 166,25 [69,50 – 263,00] и 94,8 [32,60 – 157,00] против 55,00 [42,00 – 78,88] и 27 [16 – 42,67] во второй группе, $p<0,05$ соответственно.

На фоне высокого уровня ТТГ у школьников при энтеровирусном менингите (табл. 5), в отличие от II группы (со сниженным уровнем ТТГ) больных, в острую стадию заболевания отмечались лимфоцитоз за счет $CD20$, $CD3$, $CD4$ ($p<0,05$), возрастание спонтанного НСТ-теста ($p=0,01$). При этом в первой группе длительность менингеальных симптомов была в 1,5 раза короче, чем во второй ($2,6\pm 0,17$

против $4\pm 0,3$ дня, $p=0,01$). В период реконвалесценции в I группе увеличилось число стимулированных $CD3^+TNF\alpha$ -лимфоцитов, способствующих активации кислородзависимого киллинга и доминированию клеточного иммунитета над гуморальным (возросло соотношение $Th1/Th2$, $p<0,05$).

Изменения иммунного статуса у школьников I группы (с высоким стартовым уровнем кортизола) в основном, касались периода реконвалесценции и проявлялись ростом цитокинсинтезирующего резерва $TNF\alpha$, $IL2$ -содержащих Т-лимфоцитов, регулирующих клеточный иммунитет. Высокий уровень кортизола способствовал активности моноцитарного фагоцитоза (табл. 6). Следует отметить, что у пациентов I группы медиана плеоцитоза составила $79 [53 – 165]\times 10^6/\text{л}$, во II группе – $124 [62 – 253]\times 10^6/\text{л}$ ($p=0,07$), но при этом в первой группе преобладали нейтрофилы ($77\pm 11\%$), а во второй группе нейтрофилы составили $48\pm 5\%$ ($p=0,001$).

Таблица 5

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у школьников с высоким и низким уровнями ТТГ, ($M\pm m$)

Показатель	I группа, n = 10 (высокий уровень ТТГ)		II группа, n = 31 (низкий уровень ТТГ)	
	M	m	M	m
ТТГ	3,26	0,20	1,63	0,10
$CD 20, \times 10^9/\text{л}$	0,39	0,03	0,29	0,02
$CD 3, \times 10^9/\text{л}$	1,88	0,24	1,28	0,08
$CD 4, \times 10^9/\text{л}$	0,95	0,10	0,62	0,04
НСТ сп., %	14,50	2,22	9,39	0,98
НСТст., % (реконвалесценция)	24,88	3,81	15,03	2,17
$CD3 + TNF-\alpha$ ст., % (реконвалесценция)	0,80	0,17	0,48	0,06
$Th1/Th2$ (реконвалесценция)	30,06	1,48	16,12	2,14

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p<0,05$.

Таблица 6

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у школьников с высоким и низким уровнями кортизола, ($M\pm m$)

Показатель	I группа, n = 11		II группа, n = 33	
	M	m	M	m
Кортизол	683,01	21,69	412,71	20,28
Аф. Мон., $\times 10^9/\text{л}$ (реконвалесценция)	0,36	0,04	0,28	0,02
Коэф/стим $TNF-\alpha$, (реконвалесценция)	145,01	39,20	47,04	6,17
Коэф/стим $IL-2$, (реконвалесценция)	93,44	26,40	36,16	5,25

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p<0,05$.

Таким образом, при энтеровирусном менингите у дошкольников (в острый период) имелись более выраженные изменения гормонального профиля, характеризующиеся высоким уровнем ТТГ и сТ4 на фоне сниженного трийодтиронина, что привело к изменению адаптивного иммунитета в виде выраженной Т-лимфопении в стадию реконвалесценции, активация Т-хелперов 1 типа в этот момент служила компенсаторным механизмом. Повышенный уровень кортизола стимулировал преимущественно врожденное звено иммунитета, чему способствовала субпопуляция регуляторных CD3⁺ лимфоцитов, синтезирующих TNF α и IL2.

Исследования эндокринного статуса детей 7–14 лет, заболевших менингеальной формой ЭВИ, выявило снижение уровня трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Уровень кортизола изменялся незначительно. При более детальном анализе показано, что на фоне увеличения уровня тиреотропного гормона у пациентов этого возраста регистрировались повышенные показатели клеточного звена иммунитета с дальнейшей стимуляцией CD3⁺TNF α ⁺. Изменения иммунного статуса детей 7–14 лет с высоким стартовым уровнем кортизола, в основном, касались периода реконвалесценции и проявлялись ростом цитокинсинтезирующего резерва TNF α , IL2-содержащих Т-лимфоцитов, увеличением активности моноцитарного фагоцитоза.

Независимо от возраста выявлена общая закономерность: низкий уровень трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный стартовый уровень ТТГ инициирует адаптивный иммунитет, кортизол – врожденный иммунитет.

Представленные данные по изучению системного иммунитета и эндокринной системы отражают изменения гомеостаза на фоне антигенной нагрузки.

Таким образом, при менингеальной форме ЭВИ у дошкольников (в острый период) наблюдались высокие показатели ТТГ и сТ4 на фоне сниженного трийодтиронина, что приводило к изменению адаптивного иммунитета в виде выраженной Т-лимфопении в стадию реконвалесценции, активация Т-хелперов 1 типа в этот момент, возможно, являлась компенсаторным механизмом. Повышенный уровень кортизола стимулировал преимущественно врожденное звено иммунитета, чему способствовала субпопуляция регуляторных CD3⁺ лимфоцитов, синтезирующих TNF α и IL2.

Эндокринный статус у детей 7–14 лет, заболевших менингеальной формой ЭВИ, характеризовался сниженным уровнем трийодтиронина в течение всего периода болезни и увеличением ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный уровень тиреотропного гормона у пациентов это-

го возраста способствовал повышенным показателям клеточного компонента адаптивного иммунитета с дальнейшей стимуляцией CD3⁺TNF α ⁺. Высокий стартовый уровень кортизола увеличивал цитокинсинтезирующий резерв TNF α , IL2-содержащих Т-лимфоцитов в периоде реконвалесценции. Независимо от возраста выявлена общая закономерность: низкий уровень трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный стартовый уровень ТТГ инициирует адаптивный иммунитет, кортизол – врожденный иммунитет.

Заключение

Характер сдвигов в гормональном статусе у детей при менингеальной форме энтеровирусной инфекции можно трактовать как синдром нетиреоидных заболеваний (СНТЗ). Установлено, что низкий уровень сТ3 коррелирует со сроками санации ликвора ($r=0,4$, $p=0,04$) и показателями контрольного плеоцитоза ($r=0,6$, $p=0,03$), более длительная санация ликвора наблюдается у детей с низким стартовым уровнем сТ3, отношение шансов (OR=7,3, 95% CI 0,9;67). Данный синдром вторичен и возникает как результат воздействия цитокиновой системы на щитовидную железу: фактора некроза опухоли- α и цитокинсодержащих субпопуляций CD3-лимфоцитов. Выявлено подавляющее влияние функционально активных CD3⁺TNF- α и CD3⁺IL-2 ($r=-0,4$, $p=0,03$) и секретированного TNF- α периферической крови ($r=-0,6$, $p=0,04$) на уровень трийодтиронина, что ведет к дисбалансу в нейрогуморальной регуляции адаптивного иммунитета в стадию реконвалесценции. Учитывая вышеописанное, необходимо включение осмотра врача-эндокринолога в план диспансерного наблюдения за реконвалесцентами серозных менингитов.

Литература

1. Аникеева Н. А. Динамика функции щитовидной железы при менингитах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Аникеева. – Воронеж, 2011. – 24 с.
2. Ворошилова М. К. Энтеровирусные инфекции человека / М. К. Ворошилова. – М.: Медицина, 1979. – 358 с.
3. Фомин В. В. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей / Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А. – Свердловск.: Изд-во Уральского ун-та, 1991. – 240 с.
4. Хаманова Ю. Б. Энтеровирусные менингиты / Ю.Б. Хаманова, О. А. Чеснакова, Л. Г. Беседина // Избранные лекции по неврологии детского возраста / Под ред. О.П. Ковтун, О. А. Львовой. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2009 – С. 347-360.
5. Энтеровирусная инфекция: Новые аспекты / Бочаров Е. Ф. [и др.]. – Новосибирск : Наука. Сиб. Отделение РАН, 1990. – 224 с.
6. Яглова Н.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические

механизмы и методы коррекции / Н.В. Яглова // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2013. — № 3. — С.24-32.

7. De Groot L.J. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Jan; 84 (1): 151-164.

8. Joosten K., de Kleijn E., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Sep; 85(10):3746–53.

9. Kapcala L. P. The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995 Dec;771:419-37.

10. Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest* 2011; 41 (2): 212–220.

References

1. Anikeeva N.A. Dinamika funktsii schitovidnoi zhelezj pri meningitach u detei [Dynamics of thyroid function with meningitis in children] [avtoreferat dissertatsii] Voronezh (Russia); 2011. 24 p. (in Russian).

2. Voroshilova M.K. Enterovirus infection of human. Moscow: 1979. (in Russian).

3. Fomin V.V., Kozlova S.N., Knyazev Y.A. Hypothalamic-pituitary system, and the immune response in infectious-communicable diseases in children. Sverdlovsk: 1991. (in Russian).

4. Khamanova Y. B., Chesnakova O. A., Besedina L.G. Enteroviral meningitis // Selected lectures in pediatric neurology. Ekaterinburg: 2009. (in Russian).

5. Enterovirus infection: New Aspects / Bocharov E.F. [et al.]. — Novosibirsk. 1990. (in Russian).

6. Yaglova N.V. Netireoidnyh Syndrome disease in acute bacterial endointoxication: pathogenetic mechanisms and methods of correction. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk.* 2013. № 3. - S.24-32.

7. De Groot L.J. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Jan; 84 (1): 151-164.

8. Joosten K., de Kleijn E., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Sep; 85(10):3746–53.

9. Kapcala L. P. The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995 Dec;771:419-37.

10. Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest* 2011; 41 (2): 212–220.

Авторский коллектив:

Сабитов Алебай Усманович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(343)214-86-69, e-mail: postdiplom@usma.ru.

Хаманова Юлия Борисовна — доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: yngi@inbox.ru

Чеснакова Ольга Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: yngi@inbox.ru

Овчинникова Анна Оганесовна — врач инфекционного отделения № 6 Городской клинической больницы № 40; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: infek2014@gmail.com

Беляева Светлана Владимировна — заведующая лабораторией биохимии Клинико-диагностического центра, к.б.н.; тел.: 8 (343)205-82-61, e-mail: BSV@kdc-lab.ru.