

# ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ И СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ. I. ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

Л.А. Алексеева<sup>1</sup>, Г.Ф. Железникова<sup>1</sup>, Е.Ю. Горелик<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>,  
А.А. Жирков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Судорожный синдром у детей развивается в трех формах: фебрильные судороги при острых инфекциях, симптоматические судороги на фоне острой нейроинфекции и дебют эпилепсии, которые требуют тщательной дифференцировки для назначения адекватной терапии. Опасность судорожного синдрома не исчерпывается осложнением текущей инфекции, так как его развитие сопряжено с риском возникновения симптоматической эпилепсии в дальнейшем. Особо выделена постэнцефалитическая эпилепсия, которая развивается у детей в первые годы после перенесенного вирусного энцефалита. Необходимость выявления групп риска развития эпилепсии явилась толчком к поиску биомаркеров эпилептогенеза, отражающих особенности системного и локального воспалительного процесса в центральной нервной системе в ходе иммунного ответа на инфекцию. В качестве кандидатных биомаркеров риска развития эпилепсии изучаются цитокины как главные медиаторы воспаления, способные также оказывать влияние на эпилептогенез. С другой стороны, в качестве маркеров поражения клеток мозга при нейроинфекциях и эпилепсии изучаются нейроспецифические белки, известные как биомаркеры воспаления при разных заболеваниях центральной нервной системы. В обзоре представлены сведения, касающиеся возможности использования биомаркеров воспаления (цитокинов и нейроспецифических белков) для диагностики и мониторинга неврологических заболеваний с судорожным синдромом у детей. В первой части обзора описаны результаты определения биомаркеров воспаления в крови и ликворе при острых вирусных энцефалитах/энцефалопатии, ассоциированных с разными нейротропными вирусами (герпесвирусы, флавивирусы, энтеровирусы). Обсуждается значимость различных биомаркеров в прогнозировании исхода и отдаленных последствий заболевания.

**Ключевые слова:** цитокины, хемокины, нейроспецифические белки, вирусный энцефалит, энцефалопатия, судорожный синдром, дети.

---

#### Адрес для переписки:

Железникова Галина Федоровна  
197002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9,  
Детский Научно-клинический Центр Инфекционных Болезней.  
Тел.: 8 905 267-41-32 (моб.).  
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

#### Contacts:

Galina F. Zheleznikova  
197002, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova str., 9,  
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases.  
Phone: +7 905 267-41-32 (mobile).  
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

---

#### Библиографическое описание:

Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В.,  
Жирков А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных  
энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные  
энцефалиты // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 625–638.  
doi: 10.15789/2220-7619-CAN-1448

#### Citation:

Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Y., Skripchenko N.V., Zhirkov A.A.  
Cytokines and neuron-specific proteins in pediatric viral encephalitis and  
convulsive syndrome. I. Viral encephalitis // Russian Journal of Infection  
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 625–638.  
doi: 10.15789/2220-7619-CAN-1448

© Алексеева Л.А. и соавт., 2020

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CAN-1448>

## CYTOKINES AND NEURON-SPECIFIC PROTEINS IN PEDIATRIC VIRAL ENCEPHALITIS AND CONVULSIVE SYNDROME. I. VIRAL ENCEPHALITIS

Alekseeva L.A.<sup>a</sup>, Zheleznikova G.F.<sup>a</sup>, Gorelik E.Y.<sup>a</sup>, Skripchenko N.V.<sup>a,b</sup>, Zhirkov A.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Convulsive syndrome in children is manifested in the three forms: febrile convulsions in acute infections, symptomatic convulsions during acute neuroinfection, as well as onset of epilepsy requiring careful differentiation to prescribe adequate therapy. A threat of convulsive syndrome spreads beyond complications related to ongoing infection, because its development is associated with the risk of emerging symptomatic epilepsy in the future. Postencephalitic epilepsy developing in children within the first years after viral encephalitis has been specifically highlighted. A necessity to identify groups at risk of developing epilepsy gave a momentum to seek out for biomarkers of epileptogenesis reflecting the features of systemic and local inflammatory process in the central nervous system during the immune response to infection. Cytokines mainly mediating inflammation are currently examined being studied as candidate biomarkers of the risk of epilepsy. On the other hand, neuron-specific proteins known as inflammation biomarkers identified in various diseases of the central nervous system are being investigated to reveal brain cell injury in neuroinfections and epilepsy. Here we review publications assessing a potential to use inflammation biomarkers (cytokines and neuron-specific proteins) to diagnose and monitor pediatric neurological diseases associated with convulsive syndrome. The first part of the review describes the results of determining the inflammation biomarkers in the blood and cerebrospinal fluid during acute viral encephalitis/encephalopathy associated with various neurotropic viruses (herpes viruses, flaviviruses, enteroviruses). A significance of diverse biomarkers in predicting an outcome and long-term disease consequences are discussed.

**Key words:** cytokines, chemokines, neurospecific proteins, viral encephalitis, encephalopathy, convulsive syndrome, children.

### Введение

Судороги являются одним из наиболее грозных осложнений инфекционных заболеваний у детей. В целом у детей дошкольного возраста (от 5 мес. до 6 лет) наиболее часто возникают фебрильные судороги (ФС), основным триггером которых служит лихорадка (повышение температуры тела выше 38°C), которая при возрастной незрелости структур головного мозга и/или генетически обусловленной предрасположенности вызывает патологическую возбудимость нейронов с развитием пароксизмов, чаще в виде генерализованных тонико-клонических судорог, без признаков инфекционного поражения мозга. Пароксизмы продолжительностью не более 10–15 мин называют «простыми» ФС, тогда как ФС продолжительностью более 30 мин часто обозначают как «фебрильный эпилептический статус» (ФЭС). Длительные ФС могут трансформироваться в афебрильные судороги и эпилепсию, в частности фармакорезистентную височную эпилепсию [12].

В практике инфекционного стационара при наличии судорожного синдрома (СС) у детей возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику трех состояний: ФС при острых инфекциях, симптоматических судорог на фоне острой нейроинфекции и дебюта эпилепсии. Так, анализ 486 случаев СС, развившегося у детей в возрасте от 0 до 17 лет, выявил 414 пациентов с ФС на фоне острой инфекции, 34 пациента с острой нейроинфекцией и 38 детей с эпилепсией. Основной этиологи-

ческий спектр возбудителей острых инфекций с ФС составили герпесвирус человека 6 типа (HHV-6) — 30%, вирус Эпштейна–Барр (EBV) — 8%, вирус гриппа и другие респираторные вирусы (РВ) — вместе 29%, ротавирус — 8% [11]. Такие же три группы пациентов из общего числа детей с СС в возрасте от 6 месяцев до 15 лет ( $n = 114$ ) выделили другие исследователи, подтвердившие к тому же особую роль HHV-6 в патогенезе СС у детей [3].

При острых нейроинфекциях у детей СС обычно развивается в первые три дня болезни (вирусный энцефалит (ВЭ) или бактериальный менингит/менингоэнцефалит [МЭ]). В первые трое суток нейроинфекции СС может возникать на фоне как диффузного неспецифического поражения мозга (отек и ишемия), так и очагового поражения нейронов мозга [11]. Но опасность СС не исчерпывается осложнением текущей острой нейроинфекции. Перенесенный при ВЭ СС повышает риск развития симптоматической эпилепсии в дальнейшем, о чем свидетельствуют данные ряда авторов, отраженные в обзоре [4]. Так, многолетнее изучение последствий перенесенного ВЭ у 99 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (40 мальчиков и 59 девочек) позволило установить, что развитие эпилепсии коррелирует с манифестацией судорог при ВЭ ( $p < 0,001$ ) [40]. Еще в первой декаде века Lee W. и соавт. [30], изучая условия развития постэнцефалитической эпилепсии (ПЭЭП) у 56 (16%) из 330 детей, перенесших острый энцефалит (ОЭ), определили, что ПЭЭП чаще всего развивается через 6 месяцев после ОЭ и почти

во всех случаях (94%) менее чем через 3 года. Необходимость дифференцировки разных судорожных состояний у детей, а также выявления групп риска развития эпилепсии послужила толчком к поиску биомаркеров эпилептогенеза, который в последние десятилетия приобрел характер отдельного направления. Общим условием развития ФС при острых инфекциях и симптоматических судорог при нейроинфекциях является системный и/или локальный воспалительный процесс, развивающийся в ходе иммунного ответа на инфекцию. В патогенезе идиопатической эпилепсии (в том числе у детей) также значительную роль играют процессы воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) [29, 39]. Важная цель исследований в области эпилепсии состоит в идентификации взаимосвязанных механизмов воспаления при системных и неврологических заболеваниях, которые в дальнейшем могут вести к развитию эпилепсии [39]. В связи с этим главные регуляторные молекулы воспаления — цитокины — являются предметом исследований в качестве кандидатных биомаркеров риска эпилепсии. По данным экспериментальных исследований, многие цитокины способны влиять на эпилептогенез. Так, провоспалительные IL-1 $\beta$  и IL-8 повышают риск развития судорог, тогда как противовоспалительные IL-1Ra (рецепторный антагонист IL-1) и IL-10 оказывают антиконвульсивный эффект [52]. Другая группа молекул — нейроспецифические белки (НСБ) — изучается как маркер тяжести повреждения мозга при судорогах, связанных с острой инфекцией или эпилепсией [4]. В данном обзоре представлены работы в этом направлении, опубликованные за 5–7 последних лет в отечественной и зарубежной литературе.

## Цитокины при вирусных энцефалитах

Представляет интерес выяснить, существуют ли какие-либо особенности системного и локального цитокинового ответа при ВЭ, индуцированных разными вирусами и ассоциированных с различной частотой и тяжестью СС.

По данным многих авторов, острые симптоматические судороги чаще всего развиваются при ВЭ, вызванном вирусом простого герпеса 1 или 2 типа (HSV-1,2) [4]. Действительно, отечественные исследователи [2] недавно наблюдали 20 случаев HSV-энцефалита (HSV-Э) у детей в возрасте от 4 месяцев до 15 лет. В остром периоде болезни генерализованные тонико-клонические судороги отмечены у 18 детей (90%); у всех пациентов младше 3 лет (14 из 14) и у 4 из 6 пациентов в возрасте от 7 до 15 лет. Сходные данные получили Kalita J. и соавт. [24], отметив при обследовании 40 пациентов (взрослых

и детей) с HSV-Э судорожные припадки в большинстве (83%) случаев, а эпилептический статус у 48% пациентов. Кроме того, через год после выписки в 36% случаев диагностирована ПЭЭП, в подтверждение прежних наблюдений [30]. Судороги считают наиболее типичным клиническим проявлением HSV-Э, что, вероятно, связано с локализацией процесса в эпилептогенной зоне — лобно-височной лимбической коре [24].

К сожалению, публикации относительно уровня цитокинов в биологических средах при ВЭ у детей в последние годы встречались очень редко, что побудило нас расширить диапазон поиска за счет аналогичных исследований у взрослых. В конце первой декады XXI в. Kamei S. и соавт. [26] сравнили содержание интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), IL-6, IL-2 и IL-10 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) 20 взрослых пациентов с «хорошим» (n = 13) и «плохим» (n = 7) исходом HSV-Э. Оказалось, что у пациентов с плохим исходом при поступлении в уровни IFN $\gamma$  и IL-6 ЦСЖ были достоверно выше. Ichiyama T. и соавт. [23] обнаружили, что в ЦСЖ взрослых пациентов с HSV-Э (n = 13) содержание IFN $\gamma$ , IL-6, IL-10 и sTNFR1 (soluble TNF receptor 1) значительно превышает уровень контроля, а концентрации IFN $\gamma$  и sTNFR1 к тому же достоверно выше, чем у пациентов с острым негерпетическим лимбическим энцефалитом (n = 15). Однако позднее другая группа авторов [32], обследуя 38 взрослых пациентов с инфекционным энцефалитом, из которых у 17 был диагностирован HSV-Э, не обнаружила существенных различий уровня цитокинов при HSV-Э и энцефалитах другой инфекционной этиологии, отметив, что концентрации IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, а также IL-8 и CCL2/MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) были значительно выше в ЦСЖ, чем в сыворотке больных. Только сывороточный уровень IL-1 $\alpha$  оказался выше именно при HSV-Э.

В России чаще всего встречается инфекция, вызванная членом семейства *Flaviviridae* из группы арбовирусов (arthropod-borne viruses), — вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ; tick-borne encephalitis virus, TBEV), которая протекает в трех клинических формах: лихорадочной (ЛФ, без поражения ЦНС), менингеальной (менингит) и очаговой (МЭ). До 2% всех случаев клещевого энцефалита (КЭ) составляют хронические формы, одной из которых является кожевниковская эпилепсия (*epilepsia partialis continua*) [8]. По данным тех же авторов [8], у детей в возрасте от 1 года до 15 лет (n = 291) с инфекцией ВКЭ лихорадочная форма (ЛФ) диагностирована в 28% случаев, менингеальная форма (МФ) в 50% случаев,

а очаговая (ОФ, собственно КЭ) — в 20% случаев. Судороги отмечены редко при ЛФ — у 4 (4,5%) детей младше 4 лет при температуре тела выше 39°C (ФС), а у большинства (65,5%) больных с очаговой формой (ОФ) — генерализованные судорожные приступы на фоне прогрессирующего угнетения сознания. У 16 (27,7%) пациентов с ОФ инфекции развился хронический КЭ с эпилептическим синдромом. Из 44 детей, поступивших с диагнозом «хронический КЭ», у 26 (59%) эпилептический синдром оказался резистентен к терапии, и приступы приобрели статусное течение.

Изучив сывороточный уровень ряда цитокинов у 199 детей с клещевыми инфекциями, вызванными ВКЭ или *Borrelia burgdorferi*, Попонникова Т.В. и соавт. [9] обнаружили сходные параметры системного цитокинового ответа в острой фазе болезни, независимо от того, была ли это моноинфекция ВКЭ или микст-инфекция, хотя последняя характеризовалась более тяжелым течением. Установлено, что низкий сывороточный уровень IFN $\gamma$ , отражающий слабый противовирусный иммунный ответ Th1 типа, ассоциирован с появлением очаговых изменений в ЦНС, что согласуется с нашими прежними наблюдениями [5]. Крылова Н.В. и соавт. [7] сравнили содержание 7 цитокинов (IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-4, IL-10) в сыворотке и надосадке культур цельной крови в трех группах взрослых пациентов: с ЛФ КЭ (n = 28) и ОФ с благоприятным (n = 16) или летальным исходом (n = 6). В остром периоде ЛФ КЭ отметили значительный подъем сывороточных концентраций IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  (относительно уровня у здоровых лиц), тогда как при ОФ с благоприятным исходом такого накопления цитокинов в крови не наблюдали. При крайне тяжелой ОФ КЭ с летальным исходом наблюдали уже гиперпродукцию этих цитокинов с 3–10-кратным превышением контрольного уровня. Независимо от исхода, при ОФ были достоверно повышены (относительно контроля) концентрации IL-6, IL-4 и IL-10, с их максимальным накоплением в крови у пациентов с летальным исходом. Помимо этого, у пациентов с ОФ оказалась сниженной стимулированная митогеном продукция цитокинов в культуре, особенно TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  у пациентов с летальным исходом ОФ КЭ. Эти результаты подтверждают ключевую роль IL-8, IL-1 $\beta$  и цитокинов Th1 типа (TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ) в системном ответе против ВКЭ, предотвращающем вовлечение ЦНС при ЛФ, а также рост противовоспалительного компонента цитокинового ответа (IL-4 и IL-10) при развитии энцефалита. В поиске прогностических критериев дифференцировки клинических форм КЭ другие отечественные авторы [6] исследовали спонтанную

секрецию IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-4 и IL-10 в надосадке культур мононуклеаров (Мо) крови у взрослых с ЛФ (n = 22), МФ (n = 23) и ОФ (n = 15) инфекции ВКЭ. Установлено, что спонтанная продукция IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  у всех больных КЭ существенно превышала уровень контроля (здоровые лица). При этом концентрации IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в супернатантах больных МФ и в особенности ОФ оказались значительно ниже, чем у больных ЛФ КЭ, тогда как секреция TNF $\alpha$ , напротив, нарастала от ЛФ к ОФ, как и соотношение TNF $\alpha$ /IL-4. Спонтанная продукция IL-10 также была достоверно выше у пациентов с ОФ, чем ЛФ, вероятно, как механизм негативной регуляции чрезмерной продукции TNF $\alpha$  Мо крови.

Целый ряд исследований посвящен оценке продукции хемокинов при КЭ, суммированных в обзоре [14]. Хемокины (малые индуцибельные цитокины с хемоаттрактантными свойствами) часто имеют двойное обозначение — по современной классификации, основанной на структурных особенностях, и прежней, функциональной. По данным разных авторов [14], в сыворотке пациентов с КЭ обнаружен рост содержания хемокинов CCL3/MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ), CXCL10/IP-10 (IFN $\gamma$ -induced peptide-10) и CXCL13/BCA-1 (B-lymphocyte chemoattractant), а в ЦСЖ — CCL2/MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL5/RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC (IFN $\gamma$ -induced T-cell  $\alpha$ -chemoattractant), CXCL12/SDF-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor-1) и CXCL13/BCA-1. К примеру, Zajkowska J. и соавт. [53] определили содержание CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , CXCL13/BCA-1 в сыворотке и ЦСЖ у 23 взрослых пациентов с КЭ до и после лечения, в сравнении с данными контрольной группы (8 пациентов без воспалительных заболеваний ЦНС). Концентрации CXCL10 и CXCL13 (хемоаттрактанты для Th1- и В-клеток соответственно) в сыворотке, а также CXCL10, CXCL11, CXCL12 и CXCL13 в ЦСЖ пациентов с КЭ при поступлении оказались значительно выше показателей в группе контроля, что характеризует эти хемокины как хорошие биомаркеры воспаления в ЦНС при КЭ.

Позднее интратекальный ответ цитокинов при КЭ изучили Fowler A. и соавт. [19], определив содержание 16 цитокинов/хемокинов в ЦСЖ у 37 детей разного возраста (от 4 месяцев до 17 лет) в острой фазе КЭ с поражением ЦНС. В большинстве проб ЦСЖ концентрации IL-1 $\beta$ , рецепторного антагониста IL-1 (IL-1Ra), IL-7, IL-15 и IL-17 не превышали порог чувствительности метода определения. Значимых корреляций уровня цитокинов/хемокинов

в острой фазе с тяжестью болезни не обнаружено. Разделив пациентов по отсутствию или наличию отдаленных неврологических последствий, авторы отметили, что последствия чаще возникали у девочек (10/11), чем у мальчиков (4/11), и что группа детей с последствиями в целом старше, чем без них (средний возраст 11,4 против 7,4 лет,  $p = 0,02$ ). В острой фазе болезни уровни в ЦСЖ  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-6 и IL-8 были значительно выше у детей с последствиями, чем без них, причем в обеих группах средние концентрации IL-6 на порядок превышали уровни остальных трех цитокинов. Интересно отметить, что концентрации в ликворе IL-4, IL-6 и IL-8 достоверно нарастали с возрастом пациентов независимо от пола. Авторы заключают, что высокие концентрации этих цитокинов в ликворе отражают выраженность воспаления в ЦНС и могут служить прогностическими критериями риска неполного выздоровления детей с КЭ. Недавно Grygorczuk S. и соавт. [20] оценили системный и локальный цитокиновый ответ цитокинов Th17 типа (IL-17A, IL-17F, IL-22) и хемокинов — хемоаттрактантов для нейтрофилов (CXCL8/IL-8, CXCL1/MIP-2 $\alpha$ , CXCL2/MIP-2 $\beta$ ), определив их содержание в сыворотке и ЦСЖ взрослых пациентов с КЭ (менингит или МЭ) при поступлении и через 2 недели от начала болезни. В сыворотке пациентов с КЭ обнаружен значительный рост (относительно контроля) концентраций IL-17A, а в ЦСЖ — всех трех цитокинов Th17 типа, особенно IL-22. Содержание CXCL1 в ЦСЖ коррелировало с числом нейтрофилов и было более высоким у пациентов с МЭ, чем с менингитом, а уровень IL-8 был выше в ЦСЖ, чем в сыворотке. Ответ цитокинов Th17 типа, системный (IL-17A) и локальный (IL-22) ассоциирован с быстрым исчезновением из ЦСЖ нейтрофилов и благоприятным исходом болезни.

Другой представитель семейства *Flaviviridae* — вирус японского энцефалита (ВЯЭ, JEV), особенно распространен в странах Юго-Восточной Азии. По данным ВОЗ, в 2011 г. зарегистрировано 16 700 случаев ЯЭ, из которых 75% составляли дети в возрасте от 0 до 14 лет [14]. Острая инфекция JEV, как и ВКЭ, проявляется в трех клинических формах: неспецифическая лихорадка (nonspecific febrile illness), менингит или энцефалит. Типичным клиническим проявлением JEV-энцефалита (ЯЭ) являются двигательные нарушения, а главной зоной поражения мозга — таламус. Ранее было показано, что ЯЭ достоверно ассоциирован с риском развития ПЭЭП у детей [30]. В дальнейшем Misra U. и Kalita J. [33] наблюдали судороги у 32 из 59 (54%) пациентов (взрослые и дети) с ЯЭ, из них у 8 отмечен эпилептический статус. Позднее те же авторы в другой группе пациентов с ЯЭ

( $n = 97$ , из них 30% дети) наблюдали СС в 46% случаев, из них в 18% эпилептический статус. Неврологические последствия через год после выписки развились у половины (52%) из пациентов группы, однако ПЭЭП диагностирована только у одного пациента (1%) [24].

В первой декаде XXI в. было показано значительное накопление CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES и CXCL10/IP-10 в крови и ЦСЖ пациентов с ЯЭ, в прямой корреляции с тяжестью болезни. Спектр хемокинов в ЦСЖ при ЯЭ отличается от спектра при КЭ отсутствием хемоаттрактанта для В-клеток CXCL13 [14]. Kalita J. и соавт. [25] определили уровень 11 цитокинов и хемокинов в ЦСЖ у 14 пациентов с ВЭ (возраст от 6 до 55 лет), из которых ЯЭ диагностирован у 8. Судороги отмечены у 6 из 14 пациентов. В ликворе больных обнаружено значительно повышенное содержание IL-6, IL-8 и CCL5/RANTES, тогда как концентрации IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-10, IL-12p70 и CCL2/MCP-1 не отличались от уровня в группе контроля. Авторы не нашли корреляций между содержанием в ЦСЖ цитокинов/хемокинов и тяжестью болезни, наличием двигательных нарушений или отклонений при МРТ.

Судорожный синдром относительно редко развивается при энтеровирусных энцефалитах (EVE), которые составляют 3–8% от всех случаев энтеровирусной инфекции. Миоклонические судороги (миоклонус) чаще ассоциированы с EV71 стволовым энцефалитом (EV71 СЭ) [49]. Авторы обзора [49] рассмотрели сообщения первой декады века об ответе цитокинов при EV71 СЭ. Показано, что содержание в плазме крови IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  значительно нарастает с усугублением тяжести и развитием фатальных осложнений EV71 СЭ (отек легких или дисрегуляция автономной нервной системы). В большинстве случаев концентрации IL-13 (но не IL-4) также превышали норму. В ликворе пациентов обнаружено накопление IL-6, совпадающее по времени с вовлечением ЦНС при EV71-инфекции, сопоставимое при разных неврологических синдромах. В собственном исследовании авторов обзора (Wang S. и соавт., 2008) изучались концентрации CCL5/RANTES, индуцированных  $IFN\gamma$  хемокинов CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG (monokine induced by  $IFN\gamma$ ), а также хемоаттрактанта моноцитов CCL2/MCP-1 и нейтрофилов IL-8/CXCL8 в сыворотке крови и ЦСЖ детей ( $n = 31$ ) с EV71 СЭ разной степени тяжести. Содержание всех перечисленных хемокинов в плазме было значительно выше при осложненном, чем при неосложненном течении EV71 СЭ, однако в ЦСЖ это различие наблюдали только в отношении CXCL9/MIG. Соотношение уровней MCP-1 и IL-8 в ЦСЖ и плазме было максимальным при неос-

ложном EV71 СЭ, снижаясь с развитием осложнений за счет роста их концентраций в крови. Интересно отметить, что уровень CCL5/RANTES не возрастал ни в крови, ни в ЦСЖ пациентов независимо от тяжести EV71 СЭ, в отличие от данных, полученных при ЯЭ [14, 25], КЭ [14] или HSV-Э [32].

Позднее китайские исследователи [50] изучили системный и локальный ответ цитокинов/хемокинов в трех группах детей: с легким («hand, foot, and mouth disease», HFMD), тяжелым и критическим течением EV71-инфекции. Тяжелое течение характеризовалось вовлечением ЦНС с разнообразными неврологическими симптомами, включая миоклонус. Критическое течение диагностировали при наличии комы, легочной недостаточности или сосудистого коллапса. При поступлении уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 (но не TNF $\alpha$ , IL-10, а также CXCL8/IL-8 и других хемокинов) в плазме крови пациентов с тяжелым течением оказались значительно выше по сравнению с показателями при HFMD. Критическое течение характеризовалось дополнительным ростом (относительно тяжелого течения) содержания в крови IL-6, IL-10 и хемокина IL-8, но не CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG и CCL5/RANTES. В ЦСЖ детей с тяжелым или критическим течением инфекции уровень IL-6, IL-8 и CXCL10/IP-10 был выше, а CCL5/RANTES — еще ниже, чем в плазме. У пациентов с поражением ЦНС (тяжелое течение) содержание IL-6, IP-10 и IL-8 в ЦСЖ (но не в плазме) коррелировало с числом лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов в крови, что свидетельствует о связи процессов, происходящих в ЦНС, с выраженностью системного воспаления при EV71-инфекции.

Еще один EV — вирус Коксаки А16 (CV-A16) — также часто служит причиной HFMD у детей, но редко вызывает энцефалит. Zhang S. и соавт. [54] сравнили содержание 12 цитокинов (включая цитокины Th17 IL-17A, IL-22 и IL-23) в сыворотке крови (и ЦСЖ при энцефалите) у детей с EV71 HFMD (без энцефалита) (n = 34) или CV-A16 HFMD (n = 18), с энцефалитом при EV71-инфекции (n = 24) или сочетании обоих EV (n = 16). Сывороточные уровни 5 цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$ , IL-4 и IL-22) в остром периоде EV71 HFMD оказались значительно выше, чем при CV-A16 HFMD. У пациентов с энцефалитом концентрации в крови 9 из 12 цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-23) были существенно выше (p < 0,05), чем у пациентов с HFMD. Сравнение цитокинового ответа у детей с EV71-инфекцией (энцефалит и HFMD без энцефалита) позволило выделить два цитокина — IFN $\gamma$  и IL-5, уровни которых значительно возрастали с развитием энцефалита (p < 0,001). В ликворе детей с энцефалитом, вы-

званным моноинфекцией EV71 или сочетанием EV71 с CV-A16, в последнем случае уровень IL-6 оказался значительно ниже (при сходном содержании остальных цитокинов). Дальнейший анализ показал, что развитие энцефалита достоверно ассоциировано с младшим возрастом, EV71-инфекцией и повышенным содержанием в крови цитокинов Th2 (IL-4, IL-5) и Th17 (IL-22 и IL-23).

Нейротропностью обладает и коронавирус (CoV), РНК-содержащий вирус из семейства *Coronaviridae*, который вызывает тяжелый острый респираторный синдром (SARS), реже — заболевания ЦНС у детей и взрослых. Li Y. и соавт. [31] провели скрининг CoV-инфекции у 286 госпитализированных детей с острой инфекцией респираторного тракта (ИРТ) и 183 с острым энцефалитоподобным синдромом (ЭПС). CoV-инфекцию установили по наличию анти-CoV IgM антител у 26 детей первой группы и 22 — второй. Возраст этих детей составлял от 1 месяца до 6 лет, в обеих группах преобладали мальчики (~80%). Только у 5 детей (23%) с CoV-ЭПС наблюдали судороги. Сравнение экспрессии 17 цитокинов/хемокинов в этих двух группах и группе контроля (здоровые дети) показало, что при поступлении уровни большинства цитокинов/хемокинов в сыворотке крови детей с CoV-ИРТ и CoV-ЭПС не различались между собой и не отличались от нормы. Только содержание в сыворотке G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) значительно превышало уровень контроля в обеих группах с CoV-инфекцией, а концентрации GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) были существенно выше у пациентов с ЭПС, чем ИРТ. В ликворе детей с CoV-ЭПС содержание IL-6, IL-8, MCP-1 и GM-CSF значительно превышало их уровень в крови, что предполагает участие резидентных клеток мозга в их продукции.

Особый интерес представляет ответ цитокинов при HHV-6 инфекции, чаще всего ассоциированной с ФС у детей [3, 11]. Более того, Симонова Е.В. и соавт. [10] установили доминирующую роль HHV-6-инфекции у детей с диагнозами: судорожный синдром, эпилепсия, острый ВЭ, нейропатия. Опубликовано много фактических данных о связи между инфекцией HHV-6 и ФС [18, 34] или височной эпилепсией [32], однако патогенетическая роль HHV-6 в генезе судорожных состояний пока не доказана [15]. По-видимому, из двух типов вируса как с ФС, так и с височной эпилепсией ассоциирован HHV-6B, но не HHV-6A [18, 34].

В обзоре [13] упомянуты прежние работы об индукции цитокинов *in vitro* в мононуклеарах крови (РВМС) человека, инфицированных HHV-6. Вирус способен стимулировать в РВМС

синтез провоспалительных цитокинов  $\text{TNF}\alpha$  и  $\text{IL-1}\beta$  (но не  $\text{IL-6}$ ), а также иммуносупрессивного  $\text{IL-10}$ , одновременно подавляя продукцию  $\text{IL-2}$  и  $\text{IL-12}$ , что способствует переключению иммунного ответа от эффективного  $\text{Th1}$ - к менее эффективному  $\text{Th2}$ -профилю. С целью получения базисных данных о продукции цитокинов/хемокинов при первичной  $\text{HHV-6}$ -инфекции Yoshikawa T. и соавт. [51] определили у 20 детей в динамике острой первичной  $\text{HHV-6}$ -инфекции (установленной по наличию в крови ДНК вируса при отсутствии анти- $\text{HHV-6}$  IgG-антител) сывороточные уровни 14 цитокинов/хемокинов по сравнению с показателями у здоровых детей ( $n = 14$ ). В острой фазе болезни оказались значительно повышенными концентрации трех цитокинов ( $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{IL-2}$  и  $\text{IL-4}$ ) и хемокинов  $\text{CCL2/MCP-1}$ , тогда как в фазе реконвалесценции наблюдали рост уровня  $\text{IL-5}$ . Позднее другая группа японских авторов [36] в расширенном исследовании изучила содержание 40 цитокинов/хемокинов в сыворотке крови 25 детей с острой первичной  $\text{HHV-6B}$ -инфекцией по сравнению с группой контроля (25 пациентов без лихорадки) и группой детей с лихорадкой, вызванной другими возбудителями (не  $\text{HHV-6B}$ ,  $n = 8$ ). В острой фазе первичной  $\text{HHV-6B}$ -инфекции обнаружен существенный рост уровня в крови четырех хемокинов ( $\text{CXCL10/IP-10}$ ,  $\text{CXCL11/I-TAC}$ ,  $\text{CXCL16/SIC/SCYB}$  (small inducible cytokine B) и  $\text{CCL2/MCP-1}$ ) по сравнению с контролем. Сравнение с группой детей, переносящих другие (не  $\text{HHV-6B}$ ) инфекции, выявило только одну особенность — более высокий уровень  $\text{CXCL11}$  (хемоаттрактанта для  $\text{Th1}$ ) у пациентов с  $\text{HHV-6B}$ -, чем с не  $\text{HHV-6B}$ -инфекцией.

В доступной литературе нам встретились лишь несколько публикаций японских авторов, касающихся цитокинового ответа у детей с энцефалопатией (ЭП) на фоне  $\text{HHV-6}$ -инфекции [22, 27, 28, 47]. Ichiyama T. и соавт. [22] измерили концентрации 7 цитокинов в сыворотке и ликворе 15 детей с острой энцефалопатией (ОЭП) и, в качестве контроля, у 12 детей с ФС, ассоциированными с  $\text{HHV-6}$ -инфекцией. У детей с ОЭП и неврологическими последствиями ( $n = 9$ ) сывороточные уровни  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-10}$  и  $\text{sTNFR1}$ , а также содержание  $\text{IL-6}$  и  $\text{sTNFR1}$  в ЦСЖ были значительно выше, чем у детей с ФС. Более того, в группе ОЭП концентрации двух факторов ( $\text{IL-6}$  и  $\text{sTNFR1}$ ) в крови и  $\text{IL-6}$  в ЦСЖ у детей с неврологическими последствиями ОЭП оказались значительно выше, чем у детей без таковых ( $n = 6$ ). Важно отметить, что у детей с ОЭП концентрации всех перечисленных цитокинов были существенно выше в крови, чем в ЦСЖ. Авторы предполагают, что мощный системный цитокиновый ответ опосредует патогенез ОЭП

при  $\text{HHV-6}$ -инфекции, при этом высокие концентрации  $\text{IL-6}$  и  $\text{sTNFR1}$  в крови, а также  $\text{IL-6}$  в ЦСЖ могут служить предикторами неврологических последствий ОЭП. Kawabe S. и соавт. [27] также определили содержание 7 цитокинов в сыворотке крови и ликворе 13 детей с ОЭП, развившейся на фоне  $\text{HHV-6}$ -инфекции. ДНК  $\text{HHV-6}$  была обнаружена в ликворе только у 7 пациентов, при этом количество копий вирусной ДНК оказалось значительно выше в сыворотке, чем в ЦСЖ ( $p = 0,003$ ). Концентрации  $\text{IL-6}$  были сходными в крови и ЦСЖ, тогда как содержание  $\text{IL-10}$  было значительно выше в сыворотке, чем в ЦСЖ, и только хемокин  $\text{IL-8}$  обнаруживался на более высоком уровне в ЦСЖ, чем в крови. Отсутствие или низкий уровень ДНК вируса в ЦСЖ противоречит представлению о проникновении  $\text{HHV-6}$  в мозг как главной причине развития ОЭП у детей с  $\text{HHV-6}$ -инфекцией. Авторы полагают, что в патогенезе ОЭП у детей с  $\text{HHV-6}$ -инфекцией большое значение имеет накопление в ликворе  $\text{IL-8}$ . Кроме того, Kawamura Y. и соавт. [28] сравнили содержание цитокинов в ЦСЖ детей младшего возраста с энцефалитом, развившимся при первичной  $\text{HHV-6}$ -инфекции ( $n = 22$ , из них у 13 были судороги), и 7 взрослых реципиентов трансплантата стволовых клеток с лимбическим энцефалитом, связанным с реактивацией  $\text{HHV-6}$ -инфекции. В последнем случае число копий ДНК вируса в ЦСЖ оказалось очень высоким, многократно превышающим значения в первой группе пациентов, однако не обнаружено различий уровня цитокинов в ЦСЖ двух групп пациентов с  $\text{HHV-6-Э}$ . По сравнению с соответствующим контролем у пациентов первой группы в ЦСЖ наблюдали рост концентраций  $\text{IL-6}$  и  $\text{IL-8}$ , а во второй —  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$  и  $\text{IL-10}$ . В острую фазу болезни у детей с  $\text{HHV-6-Э}$  содержание  $\text{IL-6}$  в ЦСЖ было вдвое выше ( $p < 0,05$ ) при наличии неврологических последствий (гемиплегия, квадриплегия, умственная отсталость), чем без них. Затем Tanuma N. и соавт. [47] определили содержание трех цитокинов ( $\text{IL-6}$ ,  $\text{TNF}\alpha$  и  $\text{IL-10}$ ) в ЦСЖ 16 детей с ОЭП и 10 с ФС (без признаков поражения ЦНС) при  $\text{HHV-6}$ -инфекции, а также 15 детей группы контроля с лихорадкой, но без инфекции в ЦНС. Только 5 из 16 детей с ОЭП и все 10 с ФС выздоровели без неврологических последствий. Средний уровень  $\text{IL-6}$  был на порядок выше в ЦСЖ детей с ОЭП, чем с ФС или группы контроля (75 пг/мл vs 6 и 3 пг/мл,  $p < 0,05$ ), как и средний уровень  $\text{TNF}\alpha$  (3,4 пг/мл vs 0,3 и 0,1 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Не обнаружено достоверных различий содержания  $\text{IL-10}$  в ЦСЖ детей этих трех групп, а также корреляций между уровнем трех цитокинов и наличием неврологических последствий ОЭП.

## Нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах

Нейроспецифические белки (НСБ) активно изучаются в последние десятилетия как биомаркеры повреждения мозга при травмах, а также острых и хронических заболеваниях ЦНС различного генеза. Подводя промежуточные итоги исследований в этом направлении, авторы обзора [41] выделяют белок S-100 и нейронспецифическую энолазу (NSE) как наиболее перспективные показатели для дальнейшего изучения НСБ в области патофизиологии инфекций ЦНС у детей и взрослых. Кальций-связывающие белки S-100 составляют большое семейство малых кислых протеинов размером 10–12 kDa, представленных субъединицами А и В. Для ЦНС характерен S-100B, который синтезируют астроциты, олигодендроциты и шванновские клетки. NSE представляет собой стабильный клеточно-специфичный изоэнзим гликолитического фермента энолазы, димерный протеин, состоящий из субъединиц  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . В ЦНС NSE ( $\gamma$ -энолаза) сконцентрирована в цитоплазме нейронов и при повреждении их мембраны легко диффундирует в межклеточное пространство и ЦСЖ.

Нейроспецифические белки неоднократно определялись при вирусных и бактериальных менингитах, в том числе в нашем собственном исследовании [1]. Однако при ВЭ НСБ мало изучены, особенно у детей. В прежних единичных исследованиях установлено, что при острых энцефалитах/энцефалопатии (Э/ЭП) у детей растет содержание S-100 и NSE в сыворотке и ликворе, в ассоциации с тяжестью болезни и неблагоприятным исходом. Отмечено, что накопление в крови S-100 и NSE происходит не всегда одновременно, отражая повреждение преимущественно глии или нейронов соответственно [41].

В самом начале XXI в. Studahl M. и соавт [44] сравнили содержание NSE, S-100, GFAP (glial fibrillary acidic protein) и NFP (neurofilament protein) в ЦСЖ у 13 пациентов с HSV-1 энцефалитом и 15 с КЭ (ТВЕ) в динамике болезни. У пациентов с HSV-1-Э в остром периоде обнаружены значительно более высокие концентрации в ЦСЖ всех изучаемых биомаркеров повреждения мозга, чем у пациентов с КЭ. Содержание большинства НСБ в ЦСЖ пациентов с HSV-1-Э снижалось в течение 45 дней от начала болезни. Исключение составил NFP (маркер повреждения аксонов), уровень которого возрастал на 2-й неделе болезни и оставался экстремально высоким в течение нескольких месяцев. Накопление в ЦСЖ этих маркеров при HSV-1-Э демонстрирует повреждение нейронов (NFP, NSE) и астроглии (S-100, GFAP), тогда как

большинство пациентов с КЭ имели признаки лишь легкого астроглиоза, за исключением двух случаев более тяжелого течения с развитием пареза. Позднее те же авторы [45] сравнили содержание S-100B в сыворотке и ЦСЖ 17 взрослых пациентов с HSV-Э и 15 — с КЭ, в остром периоде энцефалита. Судороги отмечены у 10 пациентов с HSV-Э и ни у одного — с КЭ. Средние концентрации S-100B в острой фазе HSV-Э в крови и ЦСЖ на порядок превышали показатели при КЭ и в группе контроля. Однако сывороточный уровень S-100B в острой фазе не коррелировал с исходом HSV-Э, оцененном по шкале GOS (Glasgow Outcome Scale) через 6 месяцев после выписки. Авторы подчеркивают возможность определения уровня S-100B не только в ЦСЖ, но и в сыворотке крови для мониторинга повреждения ЦНС в инициальной фазе HSV-Э, но не КЭ.

Намного позднее, в уже упомянутом исследовании Fowler A. и соавт. [19], наряду с 16 цитокинами/хемокинами были измерены концентрации S100B, NSE, GFAP и тау-протеина (tau) в ЦСЖ 37 детей с КЭ в острой фазе болезни. Протеин тау обильно представлен в аксонах нейронов и в свободном виде является маркером их повреждения. Концентрации всех НСБ не коррелировали с тяжестью болезни, возрастом, полом пациентов и сроком спинномозговой пункции от начала болезни. Содержание в ликворе S100B и GFAP в большинстве случаев не достигало порога чувствительности метода. Только средние концентрации тау имели тенденцию к повышению у детей с отдаленными последствиями КЭ, тогда как содержание в ЦСЖ NSE оказалось выше у детей с хорошим исходом КЭ, чем у детей с последствиями ( $p = 0,04$ ). Авторы заключают, что при КЭ у детей маркеры повреждения клеток ЦНС менее полезны в прогнозе отдаленных последствий, чем маркеры воспаления. Однако позже Czupryna P. и соавт. [16] установили высокую информативность определения NSE при КЭ с поражением ЦНС у взрослых. Авторы определили содержание S100B и NSE в сыворотке и ЦСЖ у 43 (не вакцинированных ранее против ВКЭ) пациентов с КЭ в форме МЭ ( $n = 17$ ) или менингита ( $n = 26$ ), при поступлении и через 2 недели терапии. Концентрации NSE в ЦСЖ (но не в сыворотке) при поступлении были значительно выше у больных с МЭ, чем с менингитом, дифференцируя эти две группы пациентов ( $p = 0,0002$ ). Через 2 недели содержание NSE в сыворотке нарастало, особенно у пациентов с неврологическими или психиатрическими последствиями МЭ через 1 месяц после выписки, дифференцируя этих больных от пациентов без последствий ( $p = 0,0001$ ). Концентрации S100B в обеих сре-



дах не различались в группах пациентов с КЭ и контрольной (13 пациентов без признаков воспаления в ЦНС).

С другой стороны, Park J. и соавт. [37] показали информативность уровня S-100B в ЦСЖ при нейроинфекциях разной этиологии и ассоциацию его подъема с повреждением нейронов. Определив концентрацию S-100B в острой фазе болезни у 62 взрослых пациентов с нейроинфекцией вирусной ( $n = 44$ , из них 34 с менингитом и 10 с ВЭ), бактериальной ( $n = 6$ ) и туберкулезной ( $n = 12$ ) этиологии, авторы разделили всех пациентов на две группы по наличию признаков повреждения нейронов (ND+) или их отсутствию (ND-). Критерием служили психиатрические или неврологические симптомы (включая судороги) и структурные изменения в паренхиме мозга при МРТ. S-100B был обнаружен в ЦСЖ у 50% пациентов группы ND+ ( $n = 22$ ) и только у 2,5% пациентов группы ND- ( $n = 40$ ),  $p < 0,05$ . При этом среднее содержание S-100B в ликворе пациентов группы ND+ было более чем вдвое ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе ND- и контрольной (40 пациентов без признаков воспаления в ЦНС). Разделение больных по этиологии инфекции не выявило статистически значимых различий. Авторы заключают, что подъем уровня S-100B в ЦСЖ ассоциирован скорее с тяжестью повреждения нейронов, чем с причинным фактором нейроинфекции.

Высокую диагностическую и прогностическую ценность уровня S-100B в ЦСЖ подтвердили и Peng Q. с соавт. [38] в ретроспективном исследовании данных обследования 83 детей с нейроинфекциями и, в качестве контроля, 88 детей без патологии ЦНС. Возраст пациентов составлял от 1 месяца до 16 лет. У 62 детей диагностирован инфекционный энцефалит, у 21 — инфекционный менингит. Этиологический агент установлен только у 31 из 83 больных, из них у 18 — вирусный и 13 — бактериальный. Среди вирусов превалировал EV71 (12 случаев), среди бактерий — *S. pneumoniae* (8 случаев). Концентрации S-100B в ЦСЖ определяли при поступлении (первая неделя от начала болезни), до начала терапии. Перед выпиской по уровню остаточных нарушений оценивали ранний исход болезни. Концентрации S-100B несколько повышались с возрастом детей, не отличаясь у мальчиков и девочек. Средний уровень S-100B был вдвое выше у детей с энцефалитом, чем с менингитом (1,40 мкг/л vs 0,66 мкг/л,  $p < 0,001$ ), при этом у детей с менингитом он оставался на уровне показателя в группе контроля. Содержание в ЦСЖ S-100B  $\geq 0,96$  мкг/л предсказывало диагностику поражения паренхимы мозга при энцефалите. Наряду с клиническими показателями (включая эпилептический ста-

тус) высокий уровень S-100B был ассоциирован с неблагоприятным ранним исходом энцефалита, но один только S-100B выделен как независимый предиктор «плохого» исхода при концентрации 1,77 мкг/л и выше.

В начале 2010-х гг. в Японии описано несколько новых клинических синдромов острой инфекционной энцефалопатии (ОЭП) у детей, одним из которых является клинико-радиологический синдром «ОЭП с двухфазными судорогами и медленной редукцией диффузии» (AESD). Синдром AESD чаще всего ассоциирован с инфекцией HHV-6, встречается в основном у детей первых 2 лет жизни, характеризуется относительно низкой летальностью, но обычно имеет неврологические последствия (включая эпилепсию) [21]. Tanuma N. и соавт. [46] изучили содержание tau (маркера повреждения аксонов) и NSE в ЦСЖ 11 детей в возрасте от 10 месяцев до 3 лет с AESD и группы контроля из 31 ребенка от 1 месяца до 16 лет с лихорадкой, но без инфекции в ЦНС. Инфекционный агент был идентифицирован у 9 из 11 пациентов с AESD, у 7 выявлен HHV-6, у двоих — вирус гриппа А или В. Концентрации tau в контрольной группе оказались максимальными в ликворе 1–3-месячных детей, быстро снижаясь к концу первого года жизни, и у детей от 1 года до 16 лет составляли в среднем 440 пг/мл. В группе пациентов с AESD уровень tau в ЦСЖ оставался нормальным в 1-й день, возрастая с 3-го дня и превышая 1000 пг/мл до 7-го дня болезни. Исходом AESD у 7 из 11 пациентов были неврологические последствия в виде умственной отсталости разной степени тяжести и (в двух случаях) эпилепсии. Независимо от исхода AESD уровень tau в ЦСЖ возрастал после 3-го дня болезни у всех пациентов, но у троих детей, имевших повышенный уровень tau уже на 3-й день болезни, развились впоследствии неврологические осложнения. Концентрации NSE в ЦСЖ были повышены только у 2 из 7 обследованных пациентов. Авторы заключают, что tau является более чувствительным биомаркером, чем NSE, отражая раннее повреждение аксонов при AESD у детей. Позднее те же авторы [47] сравнили содержание цитокинов (см. выше) и tau в ЦСЖ детей младшего возраста с ОЭП или ФС на фоне HHV-6 инфекции. Из 16 пациентов с ОЭП 13 имели синдром AESD. Концентрации tau оказались вдвое выше у пациентов с ОЭП по сравнению с ФС и группой контроля (13 906 пг/мл vs 655 и 609 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Накопление tau в ЦСЖ наблюдали с 3-го по 8-й день болезни, в сроки изменения диффузии белого вещества подкорковых структур мозга при МРТ. Однако не обнаружено корреляций между подъемом уровня tau и исходом ОЭП (наличием или отсутствием

неврологических последствий). Авторы [41] заключают, что уровень tau в ЦСЖ может быть чувствительным биомаркером ассоциированной с ННВ-6 ОЭП начиная с 3-го дня болезни, но не имеет веса в прогнозе исхода ОЭП.

Shiuhara T. и соавт. [42] сравнили содержание трех НСБ (S-100, NSE и total tau [tTau]) в сыворотке и ЦСЖ 18 детей с AESD и 43 — с ФС. В сыворотке крови концентрации всех трех НСБ были существенно выше в группе AESD, чем в группе сравнения (ФС), особенно tTau (200 пг/мл vs 31,  $p < 0,001$ ). В ЦСЖ различия сохранялись для S-100 и особенно tTau (1300 пг/мл vs 76,  $p < 0,001$ ), тогда как уровень NSE в ликворе детей с AESD был ниже, чем в сыворотке крови. Выделение подгруппы детей с AESD, обследованных в первые три дня болезни ( $n = 8$ ), показало, что в эти сроки в циркуляции уже несколько растет содержание S-100, но не NSE или tTau, а в ЦСЖ заметно накапливаются S-100 и tTau. Авторы установили, что для ранней диагностики AESD наиболее значима комбинация уровней S-100 и tTau в ЦСЖ пациентов. Далее те же авторы [43] сравнили содержание S-100, NSE и tTau в 336 пробах сыворотки и 200 — ЦСЖ, взятых в первые 5 дней болезни у 313 детей с разными неврологическими заболеваниями, в основном с энцефалитом/ЭП ( $n = 88$ ), ФС ( $n = 51$ ) и афебрильными судорогами (АФС,  $n = 52$ ). Группа контроля (ГК) состояла из 85 детей с инфекциями без вовлечения ЦНС. Средний сывороточный уровень NSE у детей с Э/ЭП превышал значения во всех остальных группах, особенно при сравнении с ФС, АФС и ГК ( $p = 0,01-0,001$ ). Аналогичные различия найдены в отношении содержания в крови tTau, тогда как в ЦСЖ при Э/ЭП было достоверно выше содержание tTau и S-100, чем при ФС и в ГК. Разделив пациентов с Э/ЭП по исходу болезни в баллах mRS (Modified Rankin scale) на «хороший» (1–2 балла) и «плохой» (3–4 балла), авторы обнаружили, что содержание S-100, NSE и tTau в сыворотке или ЦСЖ значительно выше в подгруппе с плохим исходом, чем с хорошим. Однако наиболее специфичным маркером поражения ЦНС авторы считают tTau, уровень которого в ЦСЖ может быть использован для дифференцировки Э/ЭП и ФС, а в сыворотке — для прогноза исхода.

Другие японские авторы [48] оценили уровень двух маркеров повреждения астроцитов — S-100 и GFAP, а также tau в ранних образцах ЦСЖ 23 детей с Э/ЭП. По исходу болезни через 6–12 месяцев после начала дети были разделены на две подгруппы: с хорошим (полное выздоровление или легкие неврологические последствия,  $n = 13$ ) или плохим (тяжелые последствия или смерть,  $n = 10$ ) исходом. Группу контроля составили 27 детей без поражения

ЦНС. Этиологический агент был выявлен у 10 из 13 пациентов с хорошим исходом (вирус гриппа у 6, ННВ-6 у 3 и HSV у одного) и 4 из 10 с плохим (вирус гриппа, EV71, аденовирус и норовирус). Сравнение уровня в ЦСЖ S-100, GFAP и tau показало, что содержание всех трех маркеров значительно выше у пациентов с плохим, чем с хорошим исходом Э/ЭП. При этом в подгруппе с плохим исходом уровень в ЦСЖ S-100 у умерших пациентов ( $n = 3$ ) был значительно выше, чем у выживших ( $n = 7$ ). Точность прогноза плохого исхода Э/ЭП составила 91% для S-100, 74% для GFAP и 78% для tau. Комбинация данных по S-100 и tau повышала точность прогноза до 100%. Авторы подтверждают возможность использования уровня всех трех НСБ в ранних пробах ЦСЖ для прогноза исхода Э/ЭП у детей, с наилучшим эффектом комбинации S-100 и tau.

Dittrich S. и соавт. [17] измерили концентрации S-100, GFAP, tTau и NSE в ЦСЖ 66 пациентов, поступивших в госпиталь Лаоса с тяжелыми нейроинфекциями (ЯЭ, риккетсиозные инфекции, туберкулезный менингит, бактериальный менингит). Группа ЯЭ состояла из 25 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет, из них у 12 отмечены судороги. В этой группе обратил на себя внимание самый высокий уровень tTau, в 4–5 раз превышающий показатели во всех остальных группах пациентов. В общей группе пациентов ( $n = 66$ ) содержание в ликворе tTau (но не S-100, GFAP и NSE) высоко достоверно ( $p < 0,001$ ) коррелировало с синдромом острого энцефалита и наличием судорог. Величина индекса альбумина (ЦСЖ/кровь) — показателя проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — находилась в корреляции с содержанием GFAP и NSE, но не tTau. Быстрое накопление в ликворе tTau при умеренном подъеме NSE указывает на поражение преимущественно аксонов, но не тел нейронов, в остром периоде ЯЭ [17].

Недавно Motojima Y. и соавт. [35] предприняли ретроспективный анализ данных 33 детей, госпитализированных с ФЭС, которые по окончательному диагнозу были разделены на две группы: острый Э/ЭП ( $n = 20$ ) и ФС ( $n = 13$ ). Средний возраст детей с энцефалитом/ЭП составлял 2 года и 11 месяцев, а с ФС — 3 года и 8 месяцев. У пациентов двух групп сравнили содержание tau и IL-6 в ЦСЖ при поступлении, а также уровень ферментов печени АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза) и ЛДГ (лактатдегидрогеназа) в сыворотке крови, взятой на 3-й день пика обострения. У пациентов с Э/ЭП перед выпиской оценивали исход болезни по наличию ( $n = 13$ ) или отсутствию ( $n = 7$ ) регресса развития. Не обнаружено ста-

статистически существенных отличий группы Э/ЭП от ФС по уровню tau (320 vs 180 пг/дл,  $p > 0,05$ ) или IL-6 в ЦСЖ. Однако разделение группы Э/ЭП по исходу болезни выявило 10-кратное превышение среднего уровня tau у пациентов с регрессией развития (2190 vs 185 пг/дл). Детальный анализ показал, что содержание tau в ликворе более 1000 пг/дл ассоциировано с риском регрессии развития у детей с Э/ЭП. Интересно, что у детей с Э/ЭП содержание АСТ, АЛТ и ЛДГ в крови значительно превышало показатели при ФС, а ЛДГ и в подгруппе Э/ЭП с плохим исходом (577 vs 327 U/L,  $p = 0,04$ ). Авторы заключают, что уровень tau в ЦСЖ может быть ранним прогностическим критерием исхода Э/ЭП, а сывороточные концентрации АСТ, АЛТ и ЛДГ могут способствовать ранней диагностике Э/ЭП и/или прогнозу исхода болезни.

## Заключение

В последние годы происходило накопление данных о возможности использования цитокинов и НСБ в качестве биомаркеров ВЭ, имеющих диагностическую или прогностическую значимость. Сравнительно больше сведений получено в отношении провоспалительных цитокинов, являющихся одновременно факторами эффективного противовирусного ответа и медиаторами воспаления в чувствительных тканях ЦНС. В целом представленные результаты подтверждают ключевую роль системного цитокинового ответа в клинических проявлениях инфекции нейротропными вирусами. Слабая системная продукция IFN $\gamma$  (а также IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-8) на ранних сроках инфекции способствует проникновению вируса в ЦНС и развитию энцефалита, что показано на примере инфекции ВКЭ [5, 7, 9] или EV71 [49, 50, 54]. Распространение вируса в ЦНС влечет за собой вторичный, усиленный подъем цитокинов в циркуляции, с добавлением противовоспалительного компонента (IL-10, IL-4, IL-13) [7, 49, 50, 54]. Образование очагов воспаления в ЦНС сопровождается накоплением в ЦСЖ и крови IL-6, общего маркера нейроиммунного воспаления [7, 19, 22, 25, 26, 27, 28, 31, 47, 49, 50]. Показана информативность уровня цитокинов (IL-6 и других) в крови или ЦСЖ в остром периоде для прогноза исхода болезни или наличия отдаленных неврологических последствий HSV-Э [26], КЭ [7], ЯЭ [19] и HHV-6-Э [22, 28].

Из описанных типов ВЭ только CoV-Э относительно редко сопровождался судорогами — в 23% случаев против 46–90% при энцефалитах, вызванных остальными нейротропными вирусами. В этом отношении представляет интерес тот факт, что системная продукция

большинства цитокинов/хемокинов при CoV-инфекции (с энцефалитом или без) не отличалась от базального уровня, хотя в ЦСЖ пациентов с CoV-Э был отмечен подъем уровня IL-8 и IL-6 [31]. Ответ цитокинов при ВЭ, вызванном «эпилептогенным» вирусом HHV-6, мало изучен, но данные [22, 27] также дают основание предполагать ведущую роль системной продукции основных цитокинов противовирусного ответа в его патогенезе.

Изучение НСБ как биомаркеров ВЭ начато сравнительно недавно и пока носит фрагментарный характер, касаясь ВЭ, вызванных HSV, HHV-6, ВКЭ, ВЯЭ или ВЭ смешанной этиологии. Суммируя эти сведения, отметим, что ряд сообщений указывает на высокую диагностическую или прогностическую информативность определения S-100 в сыворотке крови и/или ЦСЖ пациентов с HSV-Э (но не КЭ) [44, 45], нейроинфекциями разной этиологии [37, 38], острым Э/ЭП [42, 43, 48]. Перспективным биомаркером ВЭ может также служить протеин tau (маркер повреждения аксонов), уровень которого в ЦСЖ имеет диагностическую значимость [42, 43, 46, 47], а в сыворотке коррелирует с исходом острой ЭП у детей [42]. Особого упоминания заслуживает обнаруженная Dittrich S. с соавт. [17] выраженная корреляция уровня tau в ЦСЖ с наличием судорог. По-видимому, менее нейроспецифична NSE, источником которой могут быть, кроме ЦНС, нейроэндокринные клетки других органов и тканей [42]. Из недавних сообщений лишь два указывают на информативность определения NSE, например в ЦСЖ при КЭ у взрослых [16] или в сыворотке крови у детей с Э/ЭП [43].

Только в одном исследовании из представленных в обзоре одновременно определен уровень широкого спектра цитокинов и ряда НСБ у детей с КЭ и дана сравнительная оценка клинической информативности биомаркеров двух этих типов [19]. Фактические данные свидетельствуют, что результаты определения цитокинов и НСБ зависят от возраста пациентов [19, 38, 46] и могут различаться у детей и взрослых. Особый интерес представляет сравнение уровня НСБ у пациентов с HSV-Э и КЭ, подтвердившее различия патогенеза этих заболеваний [44, 45]. В перспективе большую теоретическую и практическую ценность будет иметь сравнительная оценка уровня цитокинов и НСБ в крови и ЦСЖ детей при ВЭ, вызванных разными вирусами и ассоциированных с разной выраженностью СС в острой фазе и неодинаковым риском развития эпилепсии в отдаленные сроки. К примеру, это может касаться HSV-Э и ЯЭ, сходных по тяжести болезни в острой фазе, но различающихся по клиническим проявлениям, локализации процесса, исходу энцефалита и риску отдаленных последствий, в том числе эпилепсии [24, 33].

## Список литературы/References

1. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Монахова Н.Е., Григорьев С.Г. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 4. С. 204–210. [Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Monakhova N.E., Grigoriev S.G. The markers of damage of neurons and glia in cerebrospinal liquor under meningitis in children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 204–210. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210 (In Russ.)]
2. Белялетдинова И.Х., Голосная Г.С., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Клинико-лабораторная характеристика энцефалитов, вызванных вирусом простого герпеса у детей // Лечение и профилактика. 2016. Т. 20, № 4. С. 64–68. [Belyaletdinova I.K., Golosnaya G.S., Mitrofanova I.V., Prytkova M.I. The clinical laboratory characteristic of encephalitis in children brought on by virus of herpes simplex. *Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention*, 2016, vol. 20, no. 4, pp. 64–68. (In Russ.)]
3. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Заваденко Н.Н. Роль герпесвирусов в генезе судорожных состояний у детей: современный взгляд на проблему // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 4. С. 203–208. [Vashura L.V., Savenkova M.S., Zavadenko N.N. The role of herpes viruses in the genesis of convulsive states in children: a modern approach to the problem. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2016, vol. 95, no. 4, pp. 203–208. (In Russ.)]
4. Горелик Е.Ю., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Клишкин А.В. Острые нейроинфекции и симптоматическая эпилепсия у детей: причинно-следственные связи (обзор литературы) // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 5–13. [Gorelik E.Yu., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Klimkin A.V. Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy in children: causal relationship (review). *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 5–13. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-5-13 (In Russ.)]
5. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Монахова Н.Е., Керимова Л.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и эффект терапии // Нейроиммунология. 2008. Т. 6, № 1–2. С. 13–22. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Morgatskiy N.V., Monakhova N.E., Kerimova L.V. Immunopathogenetic features of tick-borne encephalitis in children and the effect of therapy. *Neuroimmunologiya = Neuroimmunology*, 2008, vol. 6, no. 1–2, pp. 13–22. (In Russ.)]
6. Ильинских Н.Н., Замятина Е.В., Ильинских Е.Н., Полежаев В.С. Иммуноцитологические прогностические критерии острого клещевого энцефалита // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. С. 31. [Ilinskikh N.N., Zamyatina E.V., Ilinskikh E.N., Polezhaev V.S. Immunologic and cytologic predictional of acute tick-borne encephalitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 2, pp. 31. (In Russ.)]
7. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Запорожец Т.С., Смолина Т.П., Гажа А.К., Новиков Д.В., Ченцова И.В. Комплексная оценка состояния иммунной системы при различных формах клещевого энцефалита в остром периоде // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 4–5. С. 313–320. [Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V., Zaporozhets T.S., Smolina T.P., Gazha A.K., Novikov D.V., Chenzova I.V. Comprehensive assessment of immune system in various forms of tick-borne encephalitis in acute phase. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4–5, pp. 313–320. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-313-320 (In Russ.)]
8. Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Новикова В.Э., Галаганова Л.Г. Клещевой энцефалит у детей: особенности клиники и дифференциальной диагностики в современных условиях // Русский журнал детской неврологии. 2011. Т. 6, № 2. С. 11–24. [Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Novikova V.E., Galaganova L.G. Tick-borne encephalitis in children: characteristics of clinical picture and differential diagnostics under modern conditions. *Russkii zhurnal detskoi neurologii = Russian Journal of Child Neurology*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 11–24. (In Russ.)]
9. Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Цитокиновый профиль в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 9–12. [Poponnikova T.V., Bedareva T.Iu., Vakhrameeva T.N., Galieva G.Yu. The cytokine profile in acute period of tick-borne neuroinfections in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2010, vol. 110, no. 5, pp. 9–12. (In Russ.)]
10. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение центральной нервной системы при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 2. С. 22–29. [Simonova E.V., Harlamova F.S., Uchaykina V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 22–29. (In Russ.)]
11. Скрипченко Н.В., Кривошеенко Е.М., Команцев В.Н., Горелик Е.Ю., Минченко С.И. Гетерогенность судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей. В кн.: Нейроинфекции у детей. СПб., 2015. С. 691–707. [Skripchenko N.V., Krivosheenko E.M., Komantsev V.N., Gorelik E.Yu., Minchenko S.I. Heterogeneity of convulsive syndrome in infectious diseases in children. In: *Neuroinfection in children. St. Petersburg*, 2015, pp. 691–707. (In Russ.)]
12. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 66–74. [Studenikin V.M., Tursunkhuzhaeva S.Sh., Shelkovsky V.I., Pak L.A. Febrile seizures in pediatric patients: theoretical and practical aspects. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 66–74. (In Russ.)]
13. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 313–335. doi: 10.1128/CMR.00122-14
14. Bardina S., Lim J. The role of chemokines in the pathogenesis of neurotropic flaviviruses. *Immunol. Res.*, 2012, vol. 54, no. 1–3, pp. 121–132. doi: 10.1007/s12026-012-8333-3
15. Bartolini L., Theodore W., Jacobson S., Gaillard W. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2019, vol. 153, pp. 34–39. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.016

16. Czupryna P., Grygorczuk S., Pancewicz S., Świerzbńska R., Zajkowska J., Krawczuk K., Dunaj J., Filipiuk J., Kruszewska E., Borawski K., Moniuszko-Malinowska A. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis. *Brain Behav.*, 2018, vol. 8, no. 12: e01160. doi: 10.1002/brb3.1160
17. Ditttrich S., Sunyakumthorn P., Rattanavong S., Phetsouvanh R., Panyanivong P., Sengduangphachanh A., Phouminh P., Anantatat T., Chanthongthip A., Lee S., Dubot-Pères A., Day N., Paris D., Newton P., Turner G. Blood-brain barrier function and biomarkers of central nervous system injury in rickettsial versus other neurological infections in Laos. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 93, no. 2, pp. 232–237. doi: 10.4269/ajtmh.15-0119
18. Epstein L., Shinnar S., Hesdorffer D., Nordli D., Hamidullah A., Benn E., Pellock J., Frank L., Lewis D., Moshe S., Shinnar R., Sun S. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*, 2012, vol. 53, no. 9, pp. 1481–1488. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03542.x
19. Fowler A., Ygberg S., Bogdanovic G., Wickström R. Biomarkers in cerebrospinal fluid of children with tick-borne encephalitis: association with long-term outcome. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2016, vol. 35, no. 9, pp. 961–966. doi: 10.1097/INF.0000000000001210
20. Grygorczuk S., Świerzbńska R., Kondrusik M., Dunaj J., Czupryna P., Moniuszko A., Siemieniako A., Pancewicz S. The intrathecal expression and pathogenetic role of Th17 cytokines and CXCR2-binding chemokines in tick-borne encephalitis. *J. Neuroinflammation.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 115–135. doi: 10.1186/s12974-018-1138-0
21. Hoshino A., Saitoh M., Oka A., Okumura A., Kubota M., Saito Y., Takanashi J., Hirose S., Yamagata T., Yamanouchi H., Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.*, 2012, vol. 34, no. 5, pp. 337–343. doi: 10.1016/j.braindev.2011.07.012
22. Ichiyama T., Ito Y., Kubota M., Yamazaki T., Nakamura K., Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev.*, 2009, vol. 31, no. 10, pp. 731–738. doi: 10.1016/j.braindev.2008.11.005
23. Ichiyama T., Shoji H., Takahashi Y., Matsushige T., Kajimoto M., Inuzuka T., Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine*, 2008, vol. 44, no. 1, pp. 149–153. doi: 10.1016/j.cyto.2008.07.002
24. Kalita J., Misra U., Mani V., Bhoi S. Can we differentiate between herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis? *J. Neurol. Sci.*, 2016, vol. 366, pp. 110–115. doi: 10.1016/j.jns.2016.05.017
25. Kalita J., Srivastava R., Mishra M., Basu A., Misra U. Cytokines and chemokines in viral encephalitis: a clinico-radiological correlation. *Neurosci. Lett.*, 2010, vol. 473, no. 1, pp. 48–51. doi: 10.1016/j.neulet.2010.02.017
26. Kamei S., Taira N., Ishihara M., Sekizawa T., Morita A., Miki K., Shiota H., Kanno A., Suzuki Y., Mizutani T., Itoyama Y., Morishima T., Hirayanagi K. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine*, 2009, vol. 46, no. 2, pp. 187–193. doi: 10.1016/j.cyto.2009.01.004
27. Kawabe S., Ito Y., Ohta R., Sofue A., Gotoh K., Morishima T., Kimura H. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, no. 8, pp. 1410–1415. doi: 10.1002/jmv.21808
28. Kawamura Y., Nakayama A., Kato T., Miura H., Ishihara N., Ihira M., Takahashi Y., Matsuda K., Yoshikawa T. Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 212, no. 7, pp. 1014–1021. doi: 10.1093/infdis/jiv160
29. Koh S. Role of neuroinflammation in evolution of childhood epilepsy. *J. Child. Neurol.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 64–72. doi: 10.1177/0883073817739528
30. Lee W., Yu T., Chang W., Shau W. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2007, vol. 11, no. 5, pp. 302–309. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.02.011
31. Li Y., Li H., Fan R., Wen B., Zhang J., Cao X., Wang C., Song Z., Li S., Li X., Lv X., Qu X., Huang R., Liu W. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*, 2016, vol. 59, no. 3, pp. 163–169. doi: 10.1159/000453066
32. Michael B., Griffiths M., Granerod J., Brown D., Davies N., Borrow R., Solomon T. Characteristic cytokine and chemokine profiles in encephalitis of infectious, immune-mediated, and unknown aetiology. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 1: e0146288. doi: 10.1371/journal.pone.0146288
33. Misra U., Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure*, 2009, vol. 18, no. 8, pp. 583–587. doi: 10.1016/j.seizure.2009.06.003
34. Mohammadpour T., Gaínza-Lein M., Jafarpour S., Brinegar K., Kapur K., Loddenkemper T. HHV-6 and seizure: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2017, vol. 89, no. 1, pp. 161–169. doi: 10.1002/jmv.24594
35. Motojima Y., Nagura M., Asano Y., Arakawa H., Takada E., Sakurai Y., Moriwaki K., Tamura M. Diagnostic and prognostic factors for acute encephalopathy. *Pediatr. Int.*, 2016, vol. 58, no. 11, pp. 1188–1192. doi: 10.1111/ped.12995
36. Nagasaka M., Morioka I., Kawabata A., Yamagishi Y., Iwatani S., Taniguchi-Ikeda M., Ishida A., Iijima K., Mori Y. Comprehensive analysis of serum cytokines/chemokines in febrile children with primary human herpes virus-6B infection. *J. Infect. Chemother.*, 2016, vol. 22, no. 9, pp. 593–598. doi: 10.1016/j.jiac.2016.05.010
37. Park J., Suh G., Shin H. Association between cerebrospinal fluid S100B protein and neuronal damage in patients with central nervous system infections. *Yonsei Med J.*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 567–571. doi: 10.3349/ymj.2013.54.3.567
38. Peng Q., Tao S., Yu N., Zhou X., Peng Y., Fu N. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int. J. Neurosci.*, 2017, vol. 127, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.3109/00207454.2015.1135334
39. Rana A., Musto A. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflammation*, 2018, vol. 15, no. 1, p. 144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7
40. Rismanchi N., Gold J., Sattar S., Glaser C., Sheriff H., Proudfoot J., Mower A., Crawford J., Nespeca M., Wang S. Epilepsy after resolution of presumed childhood encephalitis. *Pediatr. Neurol.*, 2015, vol. 53, no. 1, pp. 65–72. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.016

41. Rohlwink U., Figaji A. Biomarkers of brain injury in cerebral infections. *Clin. Chem.*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 823–834. doi: 10.1373/clinchem.2013.212472
42. Shiihara T., Miyake T., Izumi S., Watanabe M., Kamayachi K., Kodama K., Nabetani M., Ikemiyagi M., Yamaguchi Y., Sawaura N. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. *Pediatr. Int.*, 2012, vol. 54, no. 1, pp. 52–55. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03454.x
43. Shiihara T., Miyake T., Izumi S., Sugihara S., Watanabe M., Takanashi J., Kubota M., Kato M. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev.*, 2014, vol. 36, no. 6, pp. 489–495. doi: 10.1016/j.braindev.2013.06.011
44. Studahl M., Rosengren L., Günther G., Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. *J. Neurol.*, 2000, vol. 247, no. 8, pp. 636–642. doi: 10.1007/s004150070134
45. Studahl M., Günther G., Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis — a marker of CNS damage during the initial stage of disease. *J. Neurol.*, 2009, vol. 256, no. 4, pp. 586–590. doi: 10.1007/s00415-009-0124-y
46. Tanuma N., Miyata R., Kumada S., Kubota M., Takanashi J., Okumura A., Hamano S., Hayashi M. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.*, 2010, vol. 32, no. 6, pp. 435–439. doi: 10.1016/j.braindev.2009.07.004
47. Tanuma N., Miyata R., Nakajima K., Okumura A., Kubota M., Hamano S., Hayashi M. Changes in cerebrospinal fluid biomarkers in human herpesvirus-6-associated acute encephalopathy/febrile seizures. *Mediators Inflamm.*, 2014, vol. 2014: 564091. doi: 10.1155/2014/564091
48. Tsukahara H., Fujii Y., Matsubara K., Yamada M., Nagaoka Y., Saito Y., Yashiro M., Tsuge M., Goto S., Kitamura T., Hata A., Ichiyama T., Morishima T. Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy. *Pediatr. Int.*, 2013, vol. 55, no. 4, pp. 461–464. doi: 10.1111/ped.12094
49. Wang S., Lei H., Liu C. Cytokine immunopathogenesis of enterovirus 71 brain stem encephalitis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, vol. 2012: 876241. doi: 10.1155/2012/876241
50. Ye N., Gong X., Pang L., Gao W., Zhang Y., Li X., Liu N., Li D., Jin Y., Duan Z. Cytokine responses and correlations thereof with clinical profiles in children with enterovirus 71 infections. *BMC Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, pp. 225–234. doi: 10.1186/s12879-015-0965-1
51. Yoshikawa T., Kato Y., Ihira M., Nishimura N., Ozaki T., Kumagai T., Asano Y. Kinetics of cytokine and chemokine responses in patients with primary human herpesvirus 6 infection. *J. Clin. Virol.*, 2011, vol. 50, no. 1, pp. 65–68. doi: 10.1016/j.jcv.2010.09.017
52. Youn Y., Sung I., Lee I. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1β, IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J. Pediatr.*, 2013, vol. 56, no. 7, pp. 271–274. doi: 10.3345/kjp.2013.56.7.271
53. Zajkowska J., Moniuszko-Malinowska A., Pancewicz S., Muszyńska-Mazur A., Kondrusik M., Grygorczuk S., Swierzbńska-Pijanowska R., Dunaj J., Czupryna P. Evaluation of CXCL10, CXCL11, CXCL12 and CXCL13 chemokines in serum and cerebrospinal fluid in patients with tick borne encephalitis (TBE). *Adv. Med. Sci.*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 311–317. doi: 10.2478/v10039-011-0033-z
54. Zhang S., Xu M., Xu H., Li X., Ding S., Wang X., Li T., Lu Q. Immunologic characterization of cytokine responses to enterovirus 71 and coxsackie virus A16 infection in children. *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, no. 27: e1137. doi: 10.1097/MD.0000000000001137

**Авторы:**

**Алексеева Л.А.**, д.б.н., руководитель отдела и ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНК ЦИБ) ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Железникова Г.Ф.**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ДНК ЦИБ ФМБА Россия, Санкт-Петербург, Россия;

**Горелик Е.Ю.**, к.м.н., научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Скрипченко Н.В.**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; зав. кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО Государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

**Жирков А.А.**, младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ДНК ЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Alekseeva L.A.**, PhD, MD (Biology), Head and Leading Researcher Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (PRCCID), St. Petersburg, Russian Federation;

**Zheleznikova G.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Researcher Department of Clinical Laboratory Diagnostics, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation;

**Gorelik E.Y.**, PhD (Medicine), Researcher Department Neuroinfection and organic pathology of the nervous system PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation;

**Skripchenko N.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director of Science, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases of Postgraduate and Continuing Professional Education SPbSPMU of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;

**Zhirkov A.A.**, Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation.