

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

Г.Ф. Железникова¹, Ю.В. Лобзин¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Г.П. Иванова^{1,2},
Е.Ю. Скрипченко^{2,3}, Н.Е. Монахова¹

¹ ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. У 74 детей с разным течением ветряной оспы определили концентрации цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-6, IFN α , IFN γ , IL-4, IL-10 в сыворотке крови методом ИФА. Ветряная оспа средней степени тяжести сопровождалась значительным подъемом уровней IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ и IL-10, тогда как тяжелое течение инфекции ассоциировано с редуцией ответа цитокинов. Развитие ветряночных энцефалитов сопровождалось подъемом уровней IL-1 β , IL-6, IFN γ и IL-10 на 2-й неделе болезни.

Ключевые слова: цитокины, ветряная оспа, ветряночный энцефалит, дети.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOKINES SERUM LEVELS IN CHILDREN WITH CHICKEN POX

Zheleznikova G.F.^a, Lobzin Y.V.^a, Skripchenko N.V.^{a,b}, Ivanova G.P.^{a,b}, Skripchenko E.Y.^{b,c}, Monakhova N.E.^a

^a Science Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia

^b St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

^c City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

Abstract. The serum levels of cytokines IL-1 β , IL-8, IL-6, IFN α , IFN γ , IL-4, IL-10 were tested in ELISA in 74 children with different courses of chicken pox. Moderate severity course of chicken pox was accompanied by significant increase of IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ , IL-10 levels, but severe course of infection was associated with cytokine response reduction. Manifestation of varicella-zoster virus encephalitis was accompanied by the rise of IL-1 β , IL-6, IFN γ and IL-10 levels during the second week of disease.

Key words: cytokines, chicken pox, varicella-zoster virus encephalitis, children.

Традиционно ветряная оспа (ВО) рассматривалась как легкая инфекция, лишь в отдельных группах риска принимающая тяжелую и осложненную форму. Однако в последние годы фиксируется повышенная частота тяже-

лых форм ВО, сопровождающихся поражением центральной нервной системы (ЦНС), часто в виде ветряночных энцефалитов [6]. Заболевание вызывается вирусом ВО и опоясывающего герпеса (varicella-zoster virus, VZV), относяще-

Адрес для переписки:

Железникова Галина Федоровна
195267, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Константинова,
12/80.
Тел.: +7 (905) 267- 41-32 (моб.).
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Contacts:

Galina F. Zheleznikova
195267, Russian Federation, St. Petersburg, Acad. Konstantinov str.,
12/80.
Phone: +7 (905) 267-41-32 (mobile).
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Библиографическое описание:

Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 79–84.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84

Citation:

Zheleznikova G.F., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Y., Monakhova N.E. Clinical significance of cytokines serum levels in children with chicken pox // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 79–84.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84

гося к семейству *Herpesviridae*, субсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellavirus*, и представляет собой первичную VZV-инфекцию, развивающуюся преимущественно в детском возрасте. Входными воротами для VZV служит слизистая оболочка дыхательных путей, где вирус размножается, затем проникает в кровь, поражая эпителий кожи и слизистых оболочек. Нейротропность VZV может служить причиной неврологических осложнений ВО и пожизненной персистенции вируса в сенсорных ганглиях.

Как и все герпесвирусы, VZV обладает набором механизмов противодействия защитным иммунным реакциям хозяина. При попадании VZV в кожу одной из первых защитных реакций является продукция интерферона- α (IFN α) эпидермальными клетками. VZV и продукты его генов подавляют синтез IFN α в инфицированных клетках, что облегчает локальную репликацию вируса. Вирус подавляет также продукцию IFN α плазматоидными дендритными клетками, которые являются главным источником IFN α при вирусных инфекциях [1]. Вероятно, особая роль IFN α в защите от первичной VZV-инфекции связана со способностью VZV индуцировать IFN α -зависимый синтез IFN γ и поляризацию Th1 в отсутствие IL-12 [14].

Клинические наблюдения еще в 90-х гг. показали, что характер течения ВО зависит от раннего Т-клеточного иммунного ответа, но не от продукции антител. Впоследствии доминирующая роль клеточного иммунитета Th1-типа в контроле VZV-инфекции была многократно подтверждена [1]. В частности, установлено, что тяжелое течение первичной VZV-инфекции у взрослых ассоциировано с редуцированным Т-клеточным ответом против VZV и высокой вирусной нагрузкой [11]. Этот тезис недавно подтвержден при анализе числа цитокин-продуцирующих мононуклеаров крови в зависимости от тяжести ВО. Оказалось, что число клеток, содержащих TNF α и IL-6, существенно ниже у больных с более тяжелым течением ВО [9].

Продукция цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета является важным звеном иммунной защиты против VZV. В локальном и системном иммунном ответе участвуют противовирусные и провоспалительные цитокины IFN α , IFN β , IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, хемокины IL-8(CXCL8) и CXCL10, а также противовоспалительный цитокин IL-10. Многочисленные сообщения содержат сведения о продукции IFN γ при VZV-инфекции, что свидетельствует о важной роли этого цитокина

в защите от вируса. При этом источником ранней продукции IFN γ являются клетки врожденного иммунитета, в частности, естественные (натуральные) киллеры, которые позднее сменяют VZV-специфические CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты [1]. Однако стратегии выживания вируса в ряде случаев служат причиной тяжелого течения и неврологических осложнений VZV-инфекции, в том числе ветряночных энцефалитов.

При проникновении вируса в мозг врожденный иммунный ответ осуществляют резидентные клетки ЦНС (микроглия, астроциты и сами нейроны). Для защиты ЦНС необходима ранняя продукция IFN I и II типа, которые индуцируют синтез антивирусных белков в нейронах и астроцитах. Запуск врожденного иммунного ответа в ЦНС реализуется через Toll-подобные рецепторы (TLR) на поверхности резидентных клеток, в частности, TLR3 на астроцитах [2]. Так, под влиянием IFN γ астроциты, активированные через TLR3, продуцируют IL-6, что говорит о связи этих двух цитокинов в локальном иммунном ответе. Кроме IL-6, астроциты продуцируют также TNF α и целый ряд хемокинов, в том числе IL-8(CXCL8), контролирующих миграцию иммунных клеток из периферии в ЦНС [2]. Нейроны тоже способны экспрессировать TLR3 и синтезировать IFN β , TNF α , IL-6 и хемокины [10]. Клетки нейроглии продуцируют также IL-10, повышающий выживаемость клеток мозга [13].

Особенности ответа цитокинов при неврологических осложнениях ВО отражены лишь в единичных исследованиях. Так, у детей с первичной VZV-инфекцией, осложненной менингитом, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаружены значительные количества IL-6, что отражает интратекальный воспалительный ответ на проникновение вируса в ЦНС [12]. Позднее у детей с тяжелой формой ВО и поражением ЦНС обнаружили значительное снижение в крови числа Т-лимфоцитов, продуцирующих TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-2 [7].

Цель работы состояла в выявлении особенностей ответа системы цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета у детей с разным клиническим течением ветряной оспы.

Клинико-лабораторное обследование проведено у 74 детей с ВО, поступивших в стационар. Диагностика ВО осуществлялась по характерной для данного заболевания клинической картине с выявлением VZV в крови или ЦСЖ методами ПЦР, серологическим (IgM к VZV в ИФА) или иммуноцитохимии. Большинство пациентов (73%) составили дети в воз-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА 1-й НЕДЕЛЕ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ БЕЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ИЛИ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ

Цитокины	Группы пациентов		p	«Норма» (n = 15)
	Среднетяжелое течение (n = 20)	Тяжелое течение (n = 10)		
IL-1 β	419 \pm 50*	199 \pm 61	< 0,01	136 \pm 26
IL-8	478 \pm 80*	196,5 \pm 69*	< 0,05	49 \pm 11
IL-6	42 \pm 16,4	4,8 \pm 3,4*	< 0,05	48 \pm 10
IFN α	57,3 \pm 11,7*	4,6 \pm 3,0	= 0,01	9,9 \pm 7,1
IFN γ	414 \pm 88*	67 \pm 26	< 0,01	92 \pm 24
IL-4	9,3 \pm 2,2	5,6 \pm 4,2	–	8,7 \pm 3,1
IL-10	28,2 \pm 10,0*	5,7 \pm 1,3	< 0,05	7,6 \pm 1,4

Примечание: * — достоверное отличие от «нормы», p < 0,05.

расте от 1 года до 7 лет. Преобладала ВО средней степени тяжести (61%) и тяжелая (30,5%).

Для среднетяжелой формы ВО была характерна обильная везикулезная сыпь на коже головы, туловища и конечностей, слизистых полости рта с подсыпаниями в течение более 5 суток, повышением температуры тела от 37,6 до 38,5 $^{\circ}$ C длительностью до 5 суток, умеренно выраженные симптомы интоксикации.

Критериями тяжелой формы ВО было наличие обильной крупной везикулезной сыпи на коже головы, туловища и конечностей, в том числе на ладонях и подошвах, на слизистых полости рта, верхних дыхательных путей и мочевого тракта; длительность подсыпания более 7 суток, температура тела выше 38,6 $^{\circ}$ C, сохраняющаяся до 5 дней, а также наличие осложнений со стороны органов и систем.

Осложнения отмечались со стороны кожи и слизистых, нервной системы, органов зрения и слуха, дыхательной системы и другие. Среди осложнений ВО почти половину составили неврологические осложнения (НО), большинство из них (70,5%) были представлены энцефалитами и менингоэнцефалитами. Развитие неврологических симптомов при ветряночных энцефалитах, которые в большинстве (> 90%) случаев были представлены мозжечковой формой, отмечали со 2 по 11 сутки от момента появления сыпи, чаще с 3 по 7 сутки.

Иммунологическое обследование включало количественное определение концентраций цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-6, IFN α , IFN γ , IL-4, IL-10) в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (СПб).

Анализ полученных данных выполняли с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ

Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. Статистическую обработку осуществляли с использованием параметрических методов вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при p < 0,05.

Для характеристики цитокинового звена иммунного ответа у детей с ВО разной степени тяжести было проведено сравнение сывороточных уровней цитокинов в острой фазе ВО без неврологических осложнений при среднетяжелом и тяжелом течении болезни (табл. 1).

При ВО средней степени тяжести на 1-й неделе болезни обнаружен выраженный подъем сывороточного уровня цитокинов IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ и IL-10. При этом средние концентрации IFN α и IL-8 оказались в 6–9 раз, а IL-1 β , IFN γ и IL-10 в 3–4 раза выше базального уровня (см. табл. 1). Накопления в крови IL-6 и IL-4 у детей этой группы не отмечено, что, по-видимому, свидетельствует о развитии адаптивного иммунного ответа преимущественно Th1-типа.

У пациентов с тяжелым течением ВО обнаружен существенно ослабленный ответ системы цитокинов. Имел место лишь умеренный подъем уровня IL-8 (~ в 4 раза относительно «нормы») при сохранении концентраций IL-1 β , IFN α , IFN γ , IL-4 и IL-10 в пределах нормальных колебаний. Концентрации IL-6 оказались даже на порядок ниже базального уровня. С учетом представления о критической роли IFN I и II типа в защите от VZV-инфекции [1], результаты сравнения позволяют предположить, что развитию тяжелой формы ВО способствовал изначально слабый ответ противовирусных цитокинов IFN α и IFN γ , послужив

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БЕЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА 2-й НЕДЕЛЕ БОЛЕЗНИ

Цитокины	Группы пациентов		p	«Норма» (n = 15)
	Дети с НО (n = 16)	Дети без НО (n = 10)		
IL-1 β	366 \pm 65*	193 \pm 37,6	= 0,05	136 \pm 26
IL-8	239 \pm 72,5*	173 \pm 49,2*	–	49 \pm 11
IL-6	171 \pm 104	4,6 \pm 2,3*	< 0,05	48 \pm 10
IFN α	82,5 \pm 38,6	22,4 \pm 12,0	–	9,9 \pm 7,1
IFN γ	572 \pm 254	38,0 \pm 20,4*	< 0,05	92 \pm 24
IL-4	9,2 \pm 5,0	3,15 \pm 2,45	–	8,7 \pm 3,1
IL-10	30,7 \pm 12,7	3,0 \pm 0,7*	= 0,05	7,6 \pm 1,4

Примечание: * — достоверное отличие от «нормы», p < 0,05.

ший причиной быстрого размножения вируса и реализации его иммуносупрессивного действия.

Вероятно, слабый ответ системы цитокинов у части детей создавал условия для проникновения вируса в ЦНС с развитием НО, в основном, в виде ветряночных энцефалитов. Представляло интерес сравнить сыровоточные концентрации цитокинов у больных с НО и без НО. На первой неделе болезни уровень цитокинов у пациентов с НО не имел достоверных отличий от показателей в группе сравнения. Имела место лишь тенденция к усилению продукции IFN α (49,8 \pm 23,2 пг/мл против 4,6 \pm 3,0, p > 0,05) и IL-6 (20,2 \pm 12,4 пг/мл против 4,8 \pm 3,4 пг/мл, p > 0,05), а также противовоспалительного цитокина IL-10 (17,8 \pm 10,4 пг/мл против 5,7 \pm 1,3, p > 0,05). Одновременно у больных с НО отмечено достоверное снижение концентрации цитокина Th2 IL-4 относительно базального уровня (2,2 \pm 2,1 пг/мл против 8,7 \pm 3,1 в «норме», p < 0,05), по-видимому, отражающее смещение баланса Th1/Th2 в сторону Th1.

В связи с этим можно высказать предположение, что присоединение дополнительных очагов инфекции в ЦНС приводит к накоплению в циркуляции IFN α , IL-6 и IL-10, обусловленному продукцией этих цитокинов резидентными клетками мозга. Существенный подъем их уровней достигается позднее — на второй неделе заболевания (табл. 2). У детей с осложнениями со стороны ЦНС на второй неделе болезни отмечено значительное нарастание концентраций IL-1 β , IL-6, IFN γ и IL-10, а также тенденция к накоплению в крови IFN α , IL-8 и IL-4, по сравнению с показателями у детей без вовлечения ЦНС.

В целом установлено, что благоприятное течение ВО (средней тяжести и без НО) на 1-й неделе болезни ассоциировано с выраженным ответом провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8, а также IFN I и II типа, при умеренном подъеме продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Тяжелое течение ВО характеризуется низким уровнем продукции всех перечисленных цитокинов, что согласуется с сообщениями о других проявлениях VZV-индуцированной иммуносупрессии у пациентов с тяжелой формой ВО [9, 11].

Развитие неврологических осложнений (в основном, ветряночных энцефалитов) сопровождается постепенным накоплением в циркуляции всех изученных цитокинов. По-видимому, выраженная активация синтеза провоспалительных, противовирусных и противовоспалительных цитокинов происходит под воздействием вторичных очагов инфекции в ЦНС и направлена на элиминацию вируса с одновременным ограничением повреждающего действия воспаления на чувствительные клетки мозга.

Обращают на себя внимание особенности ответа двух цитокинов — IL-8 и IL-6. Адекватный иммунный ответ, обеспечивающий благоприятное течение ВО, характеризуется мощным подъемом уровня IL-8, почти на порядок выше базального (см. табл. 1). Однако и тяжелые формы ВО, в том числе с развитием ветряночного энцефалита, сопровождаются значительным усилением продукции IL-8. Это наводит на мысль об особой роли этого цитокина (хемокина) в иммунной защите от VZV-инфекции, несмотря на то, что он не оказывает прямого противовирусного эффекта при инфицировании VZV культур фибробластов или Т-клеточных линий [8].

В то же время накопление в циркуляции IL-6 происходит только при вовлечении в процесс ЦНС, тогда как при ВО без неврологических осложнений уровень IL-6 остается в пределах «нормы» или даже ее не достигает. Это дает основание предположить, что подъем уровня IL-6 в крови может служить маркером поражения ЦНС, так как продуцируется, по-видимому, клетками врожденного иммунитета мозга. Подобную мысль уже высказали другие авторы [12], обнаружившие IL-6 в ЦСЖ детей с ветряночным менингитом.

Таким образом, системный ответ цитокинов тесно связан с патогенезом ветряной оспы и отражает особенности иммунной защиты при благоприятном течении инфекции и при вовлечении в процесс ЦНС с развитием ветряночного энцефалита. Нарастание в крови уровней IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ и IL-10 в 3–9 раз по сравнению с «нормой» характеризует адекватный иммунный ответ на VZV-инфекцию у детей, который обеспечивает ее своевременное разрешение без развития неврологических осложнений. В то же время подавление про-

дукции всех перечисленных цитокинов в первые дни болезни может предсказать тяжелое течение ВО с риском вовлечения в процесс ЦНС. Особую клиническую значимость имеет определение в крови уровня IL-6, рост которого может служить диагностическим признаком развития неврологических осложнений ветряной оспы.

Связь тяжелой формы инфекции у детей с редукцией системного ответа цитокинов установлена нами также при острой кишечной инфекции, вызванной калицивирусами [3], что свидетельствует о сходстве патогенетических механизмов утяжеления калицивирусной и VZV-инфекций. Описаны также характерные особенности продукции цитокинов при разных клинических проявлениях сальмонеллезной инфекции у детей [4]. Результаты настоящего исследования еще раз подтверждают представление о цитокинах как факторах прогноза течения и исхода инфекционных заболеваний, разделяемое многими исследователями в разных странах мира [5].

Список литературы/References

1. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 1. С. 35–48. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Y. Varicella-zoster virus and immune responses. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, vol. 7 (16), no. 1, pp. 35–48. (In Russ.)]
2. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 2. С. 28–32. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 28–32. (In Russ.)]
3. Железникова Г.Ф., Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Бехтерева М.К., Монахова Н.Е. Калицивирусная инфекция и цитокиновый статус у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 6. С. 82–87. [Zheleznikova G.F., Tikhomirova O.V., Razdyakonova I.V., Bekhtereva M.K., Monakhova N.E. Calicivirus infection and cytokines status in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*, 2009, no. 6, pp. 82–87. (In Russ.)]
4. Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К., Волохова О.А., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов и общего IgE при сальмонеллезе у детей разного возраста // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 3. С. 279–284. [Zheleznikova G.F., Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Monakhova N.E. Clinical significance of serum levels of cytokines and total IgE in children of different age with salmonellosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 279–284. (In Russ.)]
5. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 1. С. 10–17. [Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 10–17. (In Russ.)]
6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Савина М.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1, № 4. С. 36–43. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Savina M.V. Modern features of varicella encephalitis in children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 36–43. (In Russ.)]
7. Шарова А.А., Сабитов А.У. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ВО с поражением ЦНС у детей // Системная интеграция в здравоохранении. 2011. Т. 11, № 1. С. 23–33. [Sharova A.A., Sabitov A.U. Clinical and immunological features of severe varicella with central nervous system damage in children. *Sistemnaya integratsiya v zdoravookhraneni* = *System Integration in Protection of Health*, 2011, vol. 11, no. 1, pp. 23–33. (In Russ.)]
8. Desloges N., Schubert C., Wolff M., Rahaus M. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2008, vol. 197, no. 3, pp. 277–284.
9. Karadag O., Kara A., Celik M., Karahan S., Cengiz A., Ceyhan M. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013, vol. 17, no. 15, pp. 2032–2039.
10. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *J. Mol. Neurosci.*, 2006, vol. 29, no. 3, pp. 185–194.

11. Malavige G., Jones L., Kamaladasa S., Wijewickrama A., Seneviratne S., Black A., Ogg G. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLOS One*, 2008, vol. 3, no. 11, pp. e3789.
12. Ohfu M., Mazutaki M., Inoue S., Inoue T., Yasumoto S., Ogawa A., Tomoda Y., Tsuru N., Mitsudome A. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No To Hattatsu*, 2001, vol. 33, no. 3, pp. 270–275.
13. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *J. Neurosci. Res.*, 2007, vol. 85, no. 11, pp. 2298–2305.
14. Yu H., Chen R., Hong K., Bong C., Lee W., Kuo H., Yang K. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus. *Eur. J. Immunol.*, 2005, vol. 35, no. 12, pp. 3664–3672.

Авторы:

Железникова Г.Ф., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Лобзин Ю.В., д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Скрипченко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России; зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Иванова Г.П., д.м.н., руководитель-ведущий научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Скрипченко Е.Ю., к.м.н., ассистент кафедры психоневрологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ; врач-невролог Городского центра рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний СПбГБУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия;

Монахова Н.Е., старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Zheleznikova G.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostic, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

Lobzin Y.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

Skripchenko N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Institute of Children's Infections; Head of the Department of Children's Infectious Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University of Public Health Ministry of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;

Ivanova G.P., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Department of Intensive Therapy in Urgent Cases, Institute of Children's Infections; Assistant Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University of Public Health Ministry of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;

Skripchenko E.Y., PhD (Medicine), Assistant Professor of the Department of Psychoneurology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of Public Health Ministry of Russia; neurologist of City Centre of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russian Federation;

Monakhova N.E., Senior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostic, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.11.2014
Отправлена на доработку 29.01.2015
Принята к печати 02.03.2015

Received 30.11.2014
Revision received 29.01.2015
Accepted 02.03.2015