



## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

УДК 616.831-022.6-053.2

**Н.В. СКРИПЧЕНКО<sup>1,2</sup>, А.А. ВИЛЬНИЦ<sup>1</sup>, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО<sup>1,2</sup>, М.В. ИВАНОВА<sup>1,2</sup>, В.Е. КАРЕВ<sup>1,2</sup>, Е.Ю. ГОРЕЛИК<sup>1</sup>, М.А. БУХАЛКО<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней у детей ФМБА, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

## Нейроинфекции у детей в современных условиях

**Скрипченко Наталья Викторовна** — Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, тел. (812) 234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

*В проблемной статье представлен опыт многолетней работы сотрудников ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» и отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы по тактике диагностики, прогноза течения, лечения и реабилитации детей с инфекционными заболеваниями нервной системы. Изложены клинико-эпидемиологические особенности гнойных менингитов, менингококковой инфекции, серозных менингитов, энцефалитов, невропатий, миелитов у детей. Описаны особенности течения нейроинфекций в зависимости от этиологии инфекционного процесса и возраста. Представлены современные особенности течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита у детей, частота и структура хронических форм заболевания. Представлена отработанная в Центре тактика дифференциальной диагностики энцефалитов, острых диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. В статье изложен опыт ведения пациентов с нейроинфекциями, роль и место цитокинотерапии, экстракорпоральных методов в лечении нейроинфекций, особенно в ведении неотложных состояний, возможности роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными расстройствами. Описано значение современных неинвазивных методов, таких как транскраниальная магнито стимуляция, вызванные потенциалы, ЭНМГ в диагностике нейроинфекций и в мониторинге восстановительных процессов. Представлены тенденции и перспективы решения проблемных вопросов в области нейроинфекций у детей.*

**Ключевые слова:** дети, нейроинфекции, менингиты, энцефалиты, невропатии, менингококковая инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, ЭНМГ, прогноз течения, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, цитокинотерапия, иммунология, гормоны, вызванные потенциалы, вакцинопрофилактика.

**N.V. SKRIPCHENKO<sup>1,2</sup>, A.A. VILNITS<sup>1</sup>, E.Yu. SKRIPCHENKO<sup>1,2</sup>, M.V. IVANOVA<sup>1,2</sup>, V.E. KAREV<sup>1,2</sup>, E.Yu. GORELIK<sup>1</sup>, M.A. BUKHALKO<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA, 9 Prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194100

## Neuroinfections in children in modern conditions

**Skripchenko N.V.** — Honored Researcher of the Russian Federation, D. Med.Sc., Professor, Deputy Director on Research, tel. (812) 234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

*This problem-oriented article presents the experience of a long-term research performed by the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency and the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System. The research is devoted to diagnostics tactics, course prognosis, treatment and rehabilitation of children with infectious diseases of nervous system. The clinical and epidemiological features are described of purulent meningitis, meningococcal infection, serous meningitis, encephalitis, neuropathy, and myelitis in children. The article also describes the features of neuroinfection course depending on the etiology of infectious process and age. The article gives*

information on current features of Ixodidae tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis in children, frequency and structure of chronic forms of the disease. The tactics of differential diagnostics of encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children developed in the Center is also introduced. The article describes the experience of the management of patients with neuroinfections, the role and value of cytokine-therapy and extracorporeal methods in the treatment of neuroinfections, especially in case of urgent state management, the possibilities of robotized mechanotherapy in rehabilitation of children with movement disorders. The value of modern noninvasive methods is also shown, such as transcranial magnetic stimulation, evoked potentials, electroneuromyography in both diagnostics of neuroinfections and monitoring of recovery period. The tendencies and prospects of the problem solving within the framework of the sphere of neuroinfections in children are presented.

**Key words:** children, neuroinfections, meningitis, encephalitis, neuropathy, meningococcal infection, Ixodidae tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, electroneuromyography, course prognosis, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, cytokine-therapy, immunology, hormones, evoked potentials, vaccine prevention.

На долю инфекционных заболеваний нервной системы у детей приходится до 3-5% от всей инфекционной патологии детского возраста. В то же время тяжесть поражения и частота инвалидизирующих проявлений обуславливают актуальность их изучения [1]. Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России (ранее НИИ детских инфекций), который возглавляет академик РАН Лобзин Юрий Владимирович, является единственным учреждением в нашей стране, имеющим научный отдел нейроинфекций, базирующийся в клинике нейроинфекций и органической патологии нервной системы. Ежегодно в отделении нейроинфекций с подозрением на инфекционное заболевание нервной системы поступает до 1100-1400 пациентов, однако окончательный диагноз нейроинфекции остается только в 45-65% случаев. Ежегодно в отделении получают лечение до 600-700 детей с нейроинфекциями, поступающих не только из Санкт-Петербурга, но и со всех регионов России. Материал, представленный в данной статье, отражает огромный собственный опыт наблюдения за детьми с нейроинфекциями. Нейроинфекции отличаются топикой и характером инфекционного поражения нервной системы. В этой связи, говорить об особенностях нейроинфекций у детей в современных условиях следует, рассматривая различные нозологические формы.

Особое значение в современных условиях имеет проблема гнойных менингитов (ГМ) у детей, поскольку поздняя диагностика и отсутствие лечения приводят к летальному исходу, а тяжелые инвалидизирующие последствия возможны даже при проведении адекватной терапии [1, 4]. Патологические процессы при ГМ происходят стремительно, оставляя крайне ограниченное временное терапевтическое «окно» для проведения экстренных лечебных мероприятий [4]. Даже в случаях своевременно оказанной адекватной помощи, особенности заболевания таковы, особенно у детей раннего возраста, что прогноз для жизни и в отношении развития тяжелых последствий остается серьезным. Согласно результатам многочисленных исследований, существует прямая корреляция между исходами ГМ и сроками начала терапии; отсроченное начало этиотропного лечения ассоциируется с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами [4]. Заболеваемость и смертность при ГМ зависят от возраста пациента, тяжести его состояния в дебюте заболевания, от свойств возбудителя, резистентности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Частота ГМ в Санкт-Петербурге

составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от ГМ колеблется от 3,7 до 10%, при тяжелом течении у детей раннего возраста возрастает до 45%. В РФ отсутствует система обязательной регистрации ГМ. Гнойный менингит является неотложным состоянием, при подозрении на ГМ необходима экстренная госпитализация пациента, проведение незамедлительных мероприятий для уточнения диагноза и начала эмпирической антибактериальной терапии. Этиология ГМ варьирует в разные возрастные периоды. В период новорожденности основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (B), *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* (non B), *Enterobacter spp.* В возрасте 1-3 месяцев к возбудителям БГМ неонатального периода добавляются *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (b). У детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет (в странах, где не проводится плановая иммунизация от гемофильной и пневмококковой инфекции) основные возбудители менингитов — *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (b); у детей старше 5 лет и взрослых подавляющее число менингитов обусловлено *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*. При вторичных менингитах вне зависимости от возраста, наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Знание этиологической возрастной структуры позволяет оптимизировать диагностический поиск и эмпирическую терапию. Многолетний опыт работы с пациентами с ГМ позволил определить тактику оказания медицинской помощи детям на госпитальном этапе, включающую немедленное (до назначения антибактериальной терапии) при поступлении больного параллельно с лечебными процедурами проведение забора проб крови, мочи и мазок из носоглотки для бактериологического обследования, толстая капля крови (при подозрении на менингококковую инфекцию). До введения антибиотиков при отсутствии угрозы вклинения, развития ДВС-синдрома, стабильной гемодинамикой проводят люмбальную пункцию [1, 4, 11]. Пробы цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) берутся на посев, экспресс-диагностику (РЛА), ПЦР, цитоскопию, определение уровня цитоза, белка, сахара, хлоридов, лактата. При невозможности проведения люмбальной пункции в первые часы от поступления больного в стационар, начинают эмпирическую антибактериальную тера-



пию, учитывая возраст ребенка, региональные особенности циркулирующих микроорганизмов. Исследования в ДНКЦИБ показали, что в последние годы до 33% у детей с ГМ выявляется герпесвирусная инфекция, причем в 3% случаев крайне-тяжелое течение ГМ обусловлено сочетанной бактериально-вирусной инфекцией, вызванной пневмококком, цитомегаловирусом и вирусом герпеса 6 типа. В этой связи, учитывая распространенность герпесвирусов в популяции детей, рекомендуется при тяжелом течении ГМ, трудно поддающемся антибактериальной терапии, обследование на герпес-вирусы и при выявлении активной вирусной инфекции рекомендуется сочетанное противовирусное и антибактериальное лечение [1, 11]. Следует отметить, что главным патогенетическим звеном тяжелых инфекций является системная воспалительная реакция, в которой важную роль играют гуморальные факторы врожденного иммунитета — цитокины и белки острой фазы [12, 13]. Цитокины синтезируются клетками иммунной системы, в том числе резидентными клетками ЦНС (микроглия, астроциты), в ответ на активацию патоген-распознающих (Toll-подобных и других) рецепторов [1]. При ГМ наблюдается значительный рост содержания цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкинов (IL) — IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-10) не только в сыворотке крови, но и в цереброспинальной жидкости больных [1]. В последние годы благодаря изучению роли различных цитокинов в развитии патологических процессов было выявлено, что при септических состояниях снижается содержание в крови одного из ключевых цитокинов — интерлейкина-2 (ИЛ-2) [15]. Известно, что ИЛ-2, является фактором роста и дифференцировки для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, воздействуя преимущественно на Тх (Т хелперы) типа 1, контролирует баланс Тх1/Тх2, усиливает цитотоксическую активность NK клеток (натуральные киллеры), воздействуя на моноциты и макрофаги, стимулирует их способность уничтожать бактерии, способствует регенерации нейронов после их повреждения, стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, восстанавливает нормальное взаимодействие между иммунной, нервной и эндокринной системами. В этой связи в ДНКЦИБ были отработаны показания для назначения рекомбинантного ИЛ-2 препарата ронколейкин детям с ГМ и доказана его эффективность [15]. Установлено, что ронколейкин следует назначать детям с момента подтверждения гнойного менингита внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ) в 100-400 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 1-2 мл/мин 1 раз в день независимо от возраста. При среднетяжелом течении гнойного менингита длительность курса ронколейкина составляет 3 дня, при тяжелом и осложненном течении — 5 дней. Целенаправленная цитокинотерапия на ранних этапах течения ГМ у детей позволяет уменьшить общеинфекционные, общезмоговые и менингеальные симптомы, способствует более быстрой санации ЦСЖ, ускоряет процесс реконвалесценции и соответственно улучшает исходы заболевания. Перспективным в решении проблемы ГМ является уточнение патогенеза развития внутричерепных осложнений, уточнение роли генетических факторов в формировании тяжести заболевания, совершенствование диагностической и лечебной тактики, а также широкое внедрение в практику специфической профилактики гемофильной, пневмококковой и менингококковой

вакцинации, тем более, что вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции входят в Национальный календарь прививок.

Менингококковая инфекция (МИ) как социальная проблема в современных условиях также сохраняет свою актуальность, особенно среди детей, поскольку, несмотря на sporadическую заболеваемость МИ в целом по РФ (0,51 на 100 тысяч населения в 2016 г.), среди детей она существенно выше (1,94 на 100 000 детей до 17 лет), а у детей первого года жизни в отдельных регионах РФ составляет 12-18 на 100 тысяч детей этого возраста [2]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тысяч случаев генерализованных форм МИ (ГФМИ), причем около 50 тысяч из них оканчиваются летально. Сотрудниками нейроинфекций ДНКЦИБ Вильниц А.А., Ивановой М.В. с соавторами (2015 г.) проведено изучение клинико-эпидемиологических особенностей ГФМИ у детей и подростков Санкт-Петербурга за двадцатилетний период 1995-2014 гг. [3]. Проанализировано 884 истории болезни пациентов с установленным диагнозом ГФМИ, госпитализированных в ДНКЦИБ. В ходе проведенного исследования установлено, что, несмотря на sporadический характер заболеваемости ГФМИ среди всего населения в Санкт-Петербурге, заболеваемость среди детей была в 4 раза выше. Обращает на себя внимание, что до 60% среди заболевших составляют дети первых 3-х лет жизни. Ретроспективный анализ показал, что в 92% случаев у детей имела место «классическая» клиническая картина МИ с типичным дебютом в виде внезапного подъема температуры во второй половине дня с одновременным появлением общеинфекционных и общезмоговых симптомов, а в 86% случаев и характерной геморрагической сыпи. Заболевание протекало преимущественно в смешанной (45%) форме и в виде менингококкемии (41%), реже (14%) — в виде менингококковых менингитов. Обращает внимание, что в последние годы имеет место возрастание заболеваний, вызванных менингококком серотипа С (35-40%), характеризующихся крайней степенью тяжести и высокой летальностью. Наряду с многолетним преобладанием этиологической роли менингококка серогруппы В (40-50%), реже серогруппы А (25-10%) в развитии МИ у детей, в последние годы в различных регионах РФ до 4-7% занимают менингококки серогруппы Y, W135, E29, X. Это определяет целесообразность проводить экспрессную диагностику не 3-х актуальных штаммов менингококка (А, В, С), а 7 штаммов (А, В, С, Y, W135, E29, X). Повсеместная распространенность МИ, масштабы и темпы современных миграционных процессов с высоким риском возникновения эпидемических вспышек определяет необходимость постоянного мониторинга циркулирующих в регионе возбудителей, вызывающих ГФМИ. Для принятия своевременных терапевтических и эпидемиологических решений необходим широкий спектр современных методов этиологической диагностики, включая молекулярно-генетические и экспресс-методы, для максимально быстрой детекции возбудителей. Относительное благополучие по уровню заболеваемости ГФМИ не должно снижать настороженности врачей в отношении МИ, учитывая сохраняющуюся тяжесть течения, быстроту развития жизнеугрожающих состояний и высокую летальность.

Следует отметить, что, несмотря на sporadическую заболеваемость МИ, летальность остается высокой 8-15%, достигая при септическом шоке



и тяжелом сепсисе 40-80% [2-5]. Известно, что основной причиной летальных исходов является рефрактерный к медикаментозной терапии септический шок, тяжесть которого связана с кровоизлиянием в надпочечники на фоне ДВС-синдрома, что наблюдается при синдроме Уотерхауса — Фридериксена. При развитии данного синдрома менингококковая инфекция имеет молниеносное течение, сопровождается быстрым распространением некрозов, развитием артериальной гипотензией, анурии, приводя к гибели пациентов в течение первых суток заболевания. Общеизвестно, что запуск ДВС-синдрома и развитие шока при сепсисе, вызванном *Neisseria meningitidis*, в значительной степени связан с липидом А, являющимся компонентом липополисахарида (LPS) клеточной стенки микроба или его эндотоксином. После взаимодействия LPS менингококка с CD14 рецепторами на поверхности фагоцитов и TLR4, происходит запуск продукции про- и противовоспалительных цитокинов, синтез иммуноглобулинов, острофазных белков, гормонов и других биологически-активных молекул [3, 7]. Не исключается, что тяжесть ФМИ также определяется количеством возбудителя, а соответственно и эндотоксина, поступившего в кровоток. В связи с чем, для оценки «активности» LPS и количественного учета бактериальной нагрузки в крови в последние годы стал применяться тест EAA (Endotoxin Activity Assay), позволяющий косвенно, на основании активации нейтрофилов с использованием хемилюминесценции судить о количестве LPS у больного [8]. Так, одним из показаний проведения сорбционных технологий у пациентов с Грам (-) сепсисом в хирургических отделениях является наличие активности токсина в крови 0,6 и более [7-9]. В ДНКЦИБ под руководством академика РАН Лобзина Ю.В. разработана инновационная тактика ведения детей с септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности, развившихся при гипертоксической форме МИ, основанная на последовательном проведении метода селективной сорбции LPS с последующим проведением проточной гемофильтрации на фоне комплексной медикаментозной терапии [10]. В 2014-2016 гг. в отделении интенсивной терапии неотложных состояний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России селективные и полуселективные экстракорпоральные методы были применены у 15 детей с гипертоксическими формами менингококковой инфекции и синдромом Уотерхауса — Фридериксена, из которых 13 больным (87%) удалось сохранить жизнь. Только у 2-х детей, несмотря на проводимую терапию, заболевание закончилось летально. В предыдущие годы все пациенты с синдромом Уотерхауса — Фридериксена, получавшие только медикаментозное лечение, погибли [10]. Перспективным направлением деятельности в настоящее время является активная специфическая профилактика против МИ как детей, так и взрослых, тем более, что в нашей стране есть эффективные как отечественные (против менингококка А и С), так и зарубежные (против менингококка А, С, Y, W135) вакцины. В ближайшее время появится вакцина и против менингококка В. Только массовая вакцинация (85%) всего населения позволит предотвратить возможную эпидемию МИ [1].

В последние годы в 2 раза возросла частота органического поражения ЦНС у детей, связанного как с воспалительными, так и гипоксически-ишемическими процессами, следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных

волокон. Энцефалиты, острый диссеминированный энцефаломиелит и рассеянный склероз являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая летальность (4-30%) и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность их изучения. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения в остром периоде заболевания, что определяет исход заболевания. У детей, чаще в подростковом возрасте, различные патогены могут вызывать ОДЭМ при котором, клинические проявления и патологические изменения в ЦНС настолько сходны с первым эпизодом РС, что создают трудности дифференциальной диагностики этих заболеваний. Однако, в отличие от РС, ОДЭМ в большинстве случаев при соответствующей терапии заканчивается полным выздоровлением.

В ДНКЦИБ Скрипченко Е.Ю., Голевой О.В. с соавт. (2017) разработан способ дифференциальной диагностики энцефалитов, РС и ОДЭМ, предполагающий в острый период заболевания наряду с рутинным обследованием определять в ликворе и крови ДНК/РНК вирусы: ветряной оспы, Эпштейна — Барр, герпеса 1, 2, 6 типа, цитомегаловирусы, вирусы клещевого энцефалита, энтеровирусы, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проводят МРТ исследование в режимах T1-взвешенном изображении (ВИ), T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности (ИП), DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулины (ИГ) М, низкоавидные ИГ G с индексом avidности менее 40% или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев, диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции — вирус варицелла зостер, вирус Эпштейна — Барр, боррелия в ликворе ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очага в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев, диагностируют диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных



трактов, глазодвигательных — 3, 4, 6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной вируса Эпштейна — Барр и герпеса 6 типа, в ликворе — ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца, диагностируют рассеянный склероз. На данный способ диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде оформлена заявка на изобретение и получена приоритетная справка. В результате многолетнего опыта работы в области лечения у детей с органическими поражениями ЦНС и анализа результатов лечения авторы обнаружили, что разработка способа дифференциальной диагностики Э, ДЭМ и РС, дает возможность своевременной оптимизации тактики ведения таких больных, что имеет социальное значение.

Следует отметить, что частота энцефалитов за последние 5 лет возросла до 19%, по сравнению с периодом 1990-2000 гг. — 10%. По данным ВОЗ, частота регистрации энцефалитов ежегодно составляет 7-9 случаев на 100 000 населения, при этом на детский возраст приходится до 70-75% всех случаев заболевания. Ежегодно в клинике нейроинфекций ДНКЦИБ получают лечение от 28 до 47 детей с ЭФ (в среднем в год  $36,4 \pm 7,8$  детей). Средний возраст детей составляет  $5,3 \pm 1,1$  лет. В ДНКЦИБ разработаны нейрофизиологические критерии прогнозирования течения и исходов ЭФ у детей на основе показателей степени снижения амплитуд корковых соматосенсорных вызванных потенциалов и продолжительности их нарушений в комплексе с данными клинико-неврологических нарушений, что позволило достоверно уточнить исход заболевания — до 83,8% [18]. Летальность пациентов с энцефалитами за 10-летний период в клинике ДНКЦИБ составила 1,3%, в том числе, среди лейко — 0,4%, пан — 4,5%, а при полиоэнцефалитах — 3,9%, что существенно ниже, чем в различных регионах Российской Федерации. В перспективе требуют детального изучения врожденные энцефалиты, частота которых у детей по нашим данным составляет до 17-19% и аутоиммунные энцефалиты — 2-5%. Как врожденные энцефалиты, так и аутоиммунные могут быть одной из причин атипичного течения заболевания с медленным последовательным нарастанием полиморфной неврологической симптоматики с развитием нервно-психического дефицита. Также перспективным направлением в снижении частоты ЭФ является введение в Национальный календарь прививок вакцинации против ветряной оспы, тем более, что в России зарегистрирована такая вакцина. Вакцинацию рекомендуется проводить с 12 месяцев жизни двукратно, что позволяет свести до минимума заболеваемость ветряной оспой и тем самым предотвратить осложнения, в том числе и ЭФ.

Серозные менингиты (СМ) у детей на протяжении многих лет занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний нервной системы, частота которых за последние 5 лет составила 32% [1, 20]. Ежегодно, заболеваемость СМ в мире составляет 11-15 на 100 000 населения в год [1]

и, как правило, определяется региональными и климатическими особенностями, наличием регистрации, а также качеством клинической и лабораторной диагностики. Среди заболевших СМ дети до 17 лет составляют 60-70%, с преобладанием детей 5-12 лет — до 44% [20]. Следует отметить, что преобладают вирусные СМ (до 75%) по сравнению с бактериальными (до 25%). В этиологической структуре СМ до 61% составляют энтеровирусы, до 7% — герпесвирусы (VZV, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса 6 типа, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа), до 6% — вирус клещевого энцефалита, до 10% — боррелии, до 2% — иерсинии, до 1% — микобактерии туберкулеза. Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) в настоящее время является одной из приоритетных в изучении, поскольку имеет место повсеместная распространенность, клинический полиморфизм, связанный с тропностью энтеровирусов в нервной системе, высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом [27]. Эти обстоятельства явились основанием для введения в 2006 г. в РФ повсеместной обязательной регистрации случаев ЭВИ и энтеровирусных серозных менингитов, подтвержденных лабораторно [27]. Так, в 2016 г. в РФ заболеваемость ЭВИ составила 9,81 на 100 000 населения, а среди детей до 17 лет — 46,01 на 100 000 детей соответствующего возраста, заболеваемость энтеровирусными СМ общая 2,99 на 100 000 населения, среди детей до 17 лет — 13,52 [2]. В связи с этиологической значимостью энтеровирусов в патологии человека в РФ в 2011 г. приняты к исполнению санитарные правила 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции», согласно которым обязательному обследованию на энтеровирусы подлежат лица с очаговой неврологической симптоматикой, менингеальными симптомами, сепсисом новорожденных небактериальной природы, ящуроподобным синдромом (HFMD-экзантема полости рта и конечностей), герпангиной, афтозным стоматитом, миокардитом, геморрагическим конъюнктивитом, увеитом, миалгией, другими заболеваниями (в том числе респираторным синдромом, гастроэнтеритом, экзантемой при возникновении групповой заболеваемости в детском организованном коллективе) [1, 27]. Опыт показывает, что СМ у детей отличается этиологическим полиморфизмом с преобладанием энтеровирусов (до 64%), вируса клещевого энцефалита (4%) и парвовируса B19 (7%). «Коварство» СМ состоит в том, что при относительной легкости течения острого периода заболевания, в дальнейшем в периоде реконвалесценции формируются неврологические расстройства при отсутствии должного казначественного наблюдения. Так, Матюниной Н.В. с соавт. (2014) выявлено, что при СМ в периоде реконвалесценции в 40-50% случаев у детей имеют место развитие функциональных нарушений в виде церебрального, гидроцефального синдромов, невротических расстройств, режечевой очаговой микросимптоматики [28]. Выявлено, что несмотря на клиническое выздоровление, в периоде ранней реконвалесценции на 15-20 сутки у детей с СМ имеет место выраженный интратектальный цитокиновый дисбаланс в виде повышения ИЛ-8 и ИНФ- $\gamma$ , степень и продолжительность которого коррелирует с частотой развития когнитивных дисфункций в периоде поздней реконвалесценции. Не исключено, что избыточная активация иммунной системы приводит к гипервозбудимости нейронов головно-



го мозга, снижению пластичности и жизнеспособности нервных клеток, и обуславливает развитие когнитивных нарушений у детей с СМ [1, 27, 29, 30]. Доказана высокая прогностическая значимость для мониторинга восстановительных процессов и определения сроков диспансерного наблюдения, проведения транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов на стимуляцию срединного нерва слева при различной частоте стимуляции. Перспективным является уточнение интраклеточных патогенетических механизмов развития патологического процесса, роли витамина Д, совершенствование тактики этио-патогенетического лечения.

Инфекционное поражение периферической нервной системы у детей также является актуальной проблемой. По данным ДНКЦИБ, ежегодная частота невропатий колеблется от 16 до 27% в структуре нейроинфекций [31]. Причем до 70-80% составляют мононевропатии, связанные с поражением лицевого, тройничного нервов, седлищного и перонеального нервов, а 30-20% составляют полиневропатии. Среди мононевропатий у детей до 65-75% составляет невропатия лицевого нерва (НЛН). Причем в 50-55% случаев заболевание имеет место у детей 13-17 лет, в 22-28% — 8-12 лет, 9-13% — 4-7 лет, 5-8% — до 3 лет. В этиологии заболевания наряду с преобладанием энтеровирусной природы — до 50%, реже определялись герпесвирусы — 11%, 6% — вирус гриппа, 12% — микст-инфекция, 4-7% — боррелия бургдорфери. Поражение нервной системы, вызванное *Borrelia burgdorferi*, является настолько патогномичным, что в РФ все больные с СМ и НЛН, поступающие в период сезонного подъема клещевых инфекций (апрель-октябрь) подлежат обязательному обследованию на *Borrelia burgdorferi*. Опыт авторов подтверждает целесообразность обследования всех пациентов с НЛН с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) для уточнения характера поражения, тяжести и уровня поражения [32]. ЭНМГ исследование при НЛН целесообразно проводить после 5 дня от начала заболевания для получения информативной оценки не только наличия блока проведения, но и постепенно формирующегося снижения (потери) невралной возбудимости (после 4 дня болезни). Именно степень потери невралной возбудимости определяет прогноз восстановления: снижение амплитуды М-ответа не более 33% прогностически благоприятно, снижение более чем на 66% — неблагоприятно, от 33 до 66% — относительно благоприятно. Показатели проводимости (латентность М-ответа) при НЛН у детей практически не нарушаются и диагностически не значимы. В восстановительный период наиболее информативным показателем мониторинга восстановления является амплитуда раннего ответа мигательного рефлекса на пораженной стороне. Показатель возбудимости лицевого нерва (амплитуда М-ответа) в этот период изменяется менее динамично. Проведение ЭНМГ при НЛН с учетом степени снижения моторных ответов *m. nasalis* и нарушения проведения по мигательному рефлексу позволяет установить степень поражения лицевого нерва уже в ранние сроки заболевания, что способствует определению объема проводимой терапии и прогнозированию течения и исходов заболевания. При тяжелых поражениях лицевого нерва ЭНМГ в восстановительный период заболевания способствует выявлению ранних признаков контрактуры мимической мускулатуры и па-

тологической синкинезии вследствие аберрантной реиннервации мышц.

Следует отметить, что в современных условиях, как и прежде, в РФ официальная регистрация как мононевропатий, так и инфекционных полиневропатий (ИПНП) отсутствует. В этой связи судить о распространенности можно только по отдельным публикациям и ориентировочным расчетом. Так, по России заболеваемость ИПНП среди детей колеблется 0,1-0,2 на 100 000 детей, а летальность составляет от 2 до 11% в зависимости от региона, тогда как в Санкт-Петербурге заболеваемость составляет 0,27 на 100 000 детей, летальных исходов за последние 15 лет среди детей не наблюдалось [1, 31]. Проблеме ИПНП у детей до 15 лет в последние годы уделяется пристальное внимание, поскольку ИПНП входят в перечень заболеваний, которые подлежат регистрации как острый вялый паралич (ОВП) у детей до 15 лет согласно эпиднадзору за ОВП и входят в статистику ОВП, наряду с такими заболеваниями, как полиомиелит, острый миелит, острая мононевропатия, травматическая невропатия и опухоль спинного мозга [31]. В этой связи в рамках эпиднадзора за ОВП все пациенты с ИПНП до 15 лет подлежат обязательному обследованию (фекалии) на полиовирусы двукратно в региональной референс лаборатории, ЭНМГ обследованию и наблюдению в катмнезе через 60 дней [32]. Ежегодно в клинику нейроинфекций поступает до 50-80 детей с подозрением на ОВП, из них частота диагностических ошибок составляет 48,2%, однако данный факт не отражает уровень квалификации врачей, а лишь подтверждает осторожность медицинского персонала в отношении своевременной диагностики полиомиелита, что обеспечивает качество эпиднадзора. Среди 387 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОВП в нашу клинику, до 34% составили дети с ИПНП (44 чел). Следует отметить, что среди заболевших ИПНП преобладают дети до 12 лет — 50-57%, 12-18 лет — 26-30%, до 7 лет — 6-10%, до 3 лет — 1-2%. Клинические варианты ИПНП были различными: до 38-40% составили инфекционно-аллергические демиелинизирующие ИПНП с подострым началом и нормальным ликвором, до 25-30% — типа синдрома Гийена — Барре с подострым началом и белково-клеточной диссоциацией в ликворе, 11% — синдром Ландри, 7% — синдром Миллера Фишера, 12% — синдром Баннварта. В этиологии ИПНП до 45-54% занимали энтеровирусы, 15-17% — вирус Эпштейна — Барр и вирус варицелла зостер, 2-5% — герпес 6 типа, 1-2% — иерсинии, 1-2% — кампилобактер еюни, 12-16% — *Borrelia burgdorferi*, 15-18% — неуточненной этиологии. Преобладало острое течение до 80%, подострое — 13%, хроническое — 7%. Хроническое течение имело место при ИПНП, вызванной в 33% случаев боррелиями, в 33% — энтеровирусами, в 17% — вирусом Эпштейна — Барр, которые выявляли методом ПЦР и ИФА в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). В ходе многолетнего исследования выявлено, что модальность и характер невралного поражения ИПНП определяется этиологией заболевания: при иерсиниозной и гриппозной ИПНП больше страдают сенсорные волокна, при герпетической — моторные. Аксональный характер поражения преобладает при боррелиозных и герпетических ИПНП. При иерсиниозной инфекции выявлена сенсорная полинейропатия, преимущественно аксонального характера, со снижением амплитуд сенсорных ответов у



77% пациентов ниже нижней границы нормы для икроножного нерва (<30 мкВ) и снижением СПИ сенсорной у 31% (<34 м/с) [6, 17, 31, 32]. Проблема инфекционных поражений спинного мозга у детей является также актуальной как ввиду тяжести заболевания с возможностью летального исхода, так и необходимости своевременной диагностики полиомиелита и развития ОВП, связанных с поражением спинного мозга. Миелиты включены в систему учета ОВП, наряду с полиомиелитом, ПНП, монопарезами, опухолью спинного мозга, травматическими невротиями, следовательно, все пациенты должны быть обследованы на полиовирусы и все случаи заболевания должны быть зарегистрированы и проведено эпидемиологическое расследование [32]. По опыту ДНКЦИБ инфекционные поражения спинного мозга у детей составляют 1-3% в структуре нейроинфекций. За период 2008-2015 гг. в ДНКЦИБ наблюдалось 143 ребенка с инфекционными заболеваниями спинного мозга, из них в 10% случаев имел место острый миелит, в 2% — острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакцинацией, в 66% — острый диссеминированный энцефаломиелит, в 4% — энцефаломиелополирадикулоневропатия, в 18% — инфекционная миелопатия, которая по шифру МКБ-10 относилась к монопарезу конечностей (G 56.9 — G 57.9) [1]. Среди заболевших до 67% составили дети 4-7 лет, до 33% — 8-14 лет. В этиологии острого миелита до 33% занимали энтеровирусы, до 17% — вирус варицелла зостер, до 17% — микст герпесвирусы, до 17% — герпесвирусы + боррелии, 3% — прочие. Учитывая, что этиотропная терапия является самой определяющей в исходе заболевания, в НИИДИ отработан план обследования больных с подозрением на инфекционное поражение спинного мозга, включающий обязательное проведение люмбальной пункции, исследование крови и ликвора методом ПЦР на энтеровирусы, герпесвирусы (вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус герпеса 6 типа, вирус варицелла зостер, на боррелии по эпидпоказаниям), обследование фекалий на энтеровирусы и на полиовирусы при наличии вялых парезов (двукратно с интервалом в 12-24 часа) детям до 15 лет, исследование крови и ликвора на серологическое обследование методом ИФА (на герпесвирусы и боррелии), определение avidности антител (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр), проведение ЭНМГ для уточнения уровня поражения (надсегментарный и переднероговой) и транскраниальной магнитной стимуляции для уточнения распространенности поражения, проведение МРТ спинного мозга (в зависимости от уровня поражения) [34, 37]. Сложность восстановления двигательного активности определяется не только выраженностью и характером пареза, но и дискоординацией сложного процесса работы мышц агонистов и антагонистов при выполнении двигательного акта. Медикаментозная терапия, различные методики лечебной физкультуры, массажа, физиотерапии, электромиостимуляции максимально эффективны в течение 3-6 месяцев после возникшей катастрофы, в дальнейшем их эффективность снижается. В связи с этим внедрение высокотехнологичных, компьютеризированных реабилитационных комплексов, работающих в режиме биологической обратной связи, во всем мире является приоритетным направлением моторной реабилитации больных с поражением нервной системы на всех этапах восстановительного

лечения [36, 38]. В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2013 года успешно используется для восстановительного лечения детей с двигательными нарушениями различного генеза нейрореабилитационный аппарат «Motion Maker», т.е. роботизированная механотерапия [38]. Всем пациентам проводилось стандартизированное восстановительное лечение (медикаментозная терапия, ФТЛ, ЛФК, массаж) с включением в него занятий на нейрореабилитационном роботе «Motion Maker». Пациенты получали от 1 до 3 курсов терапии с интервалом 3-5 месяцев по 7-15 процедур на курс, длительность одного сеанса составила от 1 до 1,5 часов в зависимости от индивидуальной переносимости нагрузки. Всем пациентам до проведения курса восстановительного лечения и после него проводилась диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция. Первый опыт комплексной реабилитации свидетельствует о том, что наилучший результат в виде полного восстановления двигательной активности в течение 30-50 дней, значимого увеличения мышечной силы и нормализации мышечного тонуса уже после первого курса терапии наблюдался у всех детей с полинейропатиями и острым миелитом.

Особую настороженность вызывают в настоящее время инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, поскольку они занимают до 23% в этиологической структуре нейроинфекций [1, 39]. Среди инфекций, передаваемых клещами, у детей до 82% занимает иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), до 13% — клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), до 1% — эрлихиоз, до 4% — микст-инфекция. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, в РФ имеет региональные особенности. Так, в РФ в целом среди населения в 2016 г. заболеваемость КВЭ составляла 1,39, среди детей до 17 лет — 0,97, а по СПб — 1,19 и 1,02 соответственно, тогда как заболеваемость ИКБ в РФ — 4,18 в целом среди населения и 2,40 среди детей до 17 лет, а в СПб — 4,78 и 6,40 соответственно [2]. Высокая заболеваемость КВЭ имеет место на Дальнем Востоке, в Красноярской крае, Екатеринбургe, на Алтае, в Томске, Перми, тогда как заболеваемость ИКБ преобладает в Северо-Западном и Центральном регионах [1, 39]. Частота нейроборрелиоза у детей в период диссеминации ИКБ составила 32%, причем в структуре до 42% составили цефалгии, до 29% — синдром Баннварта. Анализ случаев хронических форм ИКБ, прошедших через клинику нейроинфекций НИИДИ, позволил выявить преобладание нейроформ (до 54,1%) по сравнению с поражением кожи (12,5%), сердца и суставов (10,4%), печени (2%). В структуре хронического нейроборрелиоза преобладали энцефалопатии (37,1%), полирадикулоневропатии (34,2%), эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), цереброваскулярные нарушения (8,7%). Цереброваскулярные нарушения при ИКБ закономерны, поскольку многочисленными исследованиями доказано развитие васкулитов при боррелиозной инфекции. Доказано существование боррелий в виде вегетативных форм, у которых наряду с отсутствием клеточной стенки имеет место ее наличие, в виде L-форм, персистенция боррелий в эндотелии сосудов, с чем связана хронизация заболевания и необходимость длительной антибактериальной терапии [1, 39]. Авторами отработана и на протяжении 11 лет применяется двухэтапная тактика антибактериального лечения детей с ИКБ: на первом этапе применяют

ся цефалоспорины 3 поколения (внутримышечно цефтриаксон, 10-14 дней), после окончания курса вводятся пенициллины, пролонгированного действия (ретарпен, экстенциллин) 1 раз в 2 недели длительностью 3-9 мес. в зависимости от особенностей течения и органности поражения с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции [18]. В связи с социальной значимостью ИКБ с 2011 г. в РФ введена химиопрофилактика ИКБ, которая проводится при укусе инфицированным клещом [1]. Ежегодно через клинику нейроинфекций проходит от 10 до 20 случаев КВЭ у детей. КВЭ у детей протекает в 75% в виде менингоэнцефалита, реже полиоэнцефаломиелимита (25%). Последнее сопровождается развитием вялых парезов мышц шеи и плечевого пояса. Хроническое течение КВЭ характеризовалось развитием синдрома эпилепсии Кожевникова — 65%, гиперкинетической формы — 25%, прогрессирующего полиоэнцефаломиелимита или амиотрофической формы — 10%. Следует отметить, что в настоящее время актуальным является внедрение в практику классификации заболевания в соответствии с МКБ-10, согласно которой регистрируются КВЭ (A84 или G05.1), менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита (A87.8 или G03.8) и лихорадка, вызванная вирусом клещевого энцефалита (A93) [1]. Также актуальным является широкое внедрение в ЛПУ раннего противовирусного лечения (рекомбинантные интерфероны, индукторы интерферонов, нуклеозиды и их аналоги) и отказ от введения противоклещевого иммуноглобулина ввиду его низкой эффективности, потенциального риска передачи инфекций, передаваемых парентеральным путем [40]. В ДНКЦИБ с 2003 г. не применяется ни с лечебной, ни с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин [1, 40]. Отработана двухэтапная тактика противовирусного лечения, включающая применение рекомбинантного интерферона (виферона в свечах, интераль, реаферон и др.) в сочетании с пероральным курсом рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на РНК- и ДНК-вирусы. Сроки и дозы определяются возрастом ребенка и клинической формой заболевания. Для закрепления терапевтического эффекта и для коррекции дефицита клеточного Th1 типа иммунного ответа и поддержания противовирусного иммунитета в период ранней реконвалесценции после основного курса этиотропной терапии рекомендуется назначение противовирусного препарата анаферон детский, причем при лихорадочной форме в течение 1 месяца, при менингеальной форме — в течение 3 месяцев, при очаговых и хронических формах до полугода. Сроки назначения определяются средними сроками персистенции вируса КЭ при разных формах, а также сроками сохранения в крови специфических иммуноглобулинов М до сероконверсии в иммуноглобулин G, выявляемой в динамике заболевания. При очаговых формах в острый период проводится пульс-терапия гормонами до 3-5 дней, применяются внутривенные иммуноглобулины G. Опыт показывает, что данная терапевтическая тактика способствует предупреждению хронизации инфекционного процесса, ранее достигающей 25% при очаговых формах на фоне традиционного применения противоклещевого иммуноглобулина, а также позволяет свести до 0 летальность [1]. В ДНКЦИБ с 2003 г. не было ни одного летального исхода от КВЭ. Актуальным также является внедре-

ние в широкую практику химиопрофилактики КВЭ, которую необходимо проводить как можно раньше от момента укуса клеща. В ДНКЦИБ в 2003 г. отработана и внедрена в практику тактика неспецифической химиопрофилактики КВЭ, предполагающая при укусе клеща, инфицированного вирусом КЭ, применение противовирусного препарата анаферон детский 21 день [1]. Перспективным является также широкое внедрение в практику специфической профилактики КВЭ, введение вакцинации в Национальный календарь прививок [1].

Таким образом, опыт Детского научно-клинического центра инфекционных болезней свидетельствует о сохраняющейся актуальности нейроинфекций у детей в современных условиях ввиду тяжести социальных последствий. Причинно-следственная связь между инфекционным фактором и заболеванием нервной системы у детей является приоритетной в формировании особенностей течения и исходов заболевания. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основными путями решения которых являются непрерывный клинико-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза, адресное совершенствование терапевтической тактики с использованием новых медикаментозных средств и технологий реабилитации. Не вызывает сомнения, что опыт Детского научно-клинического центра инфекционных болезней в ведении детей с нейроинфекциями является определяющим в формировании подходов к ведению пациентов в регионах. Широкое внедрение в практику специфической вакцинопрофилактики против актуальных нейроинфекций в современных условиях является реальностью, что следует учитывать при определении стратегии борьбы с этой социально-значимой проблемой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроинфекции у детей / Под ред. проф. Н.В. Скрипченко. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — 856 с.
2. Форма 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях», 2016.
3. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей. Руководство для врачей. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
4. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей. Руководство для врачей. — СПб: СИНЭЛ, 2017. — 404 с.
5. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А. Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение // Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — 2. — С. 15-20.
6. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
7. Kjelgaard-Hansen M., Wiinberg B., Aalbek B. et al. Endotoxin activity in whole blood measured by neutrophil chemiluminescence is applicable to canine whole blood // *Comparat. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* — 2008. — 31 (6). — P. 477-485.
8. Marsball J., Foster D., Vincent J. et al. Diagnostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — 190. — P. 527-534.
9. Mitaka C., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber columns hemoperfusion therapy for septic shock // *Shock.* — 2011. — 36 (4). — P. 332-338.
10. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Середняков К.В., Баиндурашвили А.Г. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) // *Медицина экстремальных ситуаций.* — 2015. — 3. — С. 50-57.
11. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бактериальных гной-



ных менингитов у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. — Вып. 1. — М.: ООО «МК», 2014. — С. 7-48.

12. Алексеева Л.А., Мазаева Е.М., Скрипченко Н.В. и др. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Журнал Инфектологии. — 2014. — 1. — С. 54-60.

13. Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2010. — 22 с.

14. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — 112. — 4. — С. 83-88.

15. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Цитокиноterapia бактериальных гнойных менингитов у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2011. — 4. — С. 39-48.

16. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии // Журнал Инфектологии. — 2010. — 1. — С. 7-18.

17. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю. Неотложные состояния при нейроинфекциях. Нейроинфекции у детей / Под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — С. 145-167.

18. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae*, клиническая значимость результатов // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — 1-2. — С. 12-20.

19. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб, 2012. — С. 43.

20. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.

21. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей // Журнал Инфектологии. — 2009. — 1. — 4. — С. 36-43.

22. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз из развития при ветряной оспе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2013. — 22 с.

23. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диссеминированных энцефаломиелитов у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. — Вып. 2. — М.: ООО «МК», 2014. — С. 121-153.

24. Скрипченко Е.Ю. Лечение детей с неврологическими осложнениями ветряной оспы // Лечение и профилактика. — 2013. — 4 (8). — С. 35-43.

25. Fujimoto H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system // Intern Med. — 2013. — 42. — 1. — P. 33-40.

26. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Сравнительная оценка безопасности и эффективности использования различных отечественных и зарубежных вакцин у детей с неврологической

и генетической патологией // Инфекционные болезни. — 2014. — 3. — С. 45-51.

27. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции. — СПб, 2012. — 432 с.

28. Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Команцев В.Н. Этиология и эпидемиология серозных менингитов у детей // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. — 2013. — 3. — С. 48-52.

29. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В. Нейрофизиология серозных менингитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — 6. — С. 29-33.

30. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Клишкин А.В. Характер нарушений по центральному моторному путям у пациентов, перенесших серозный менингит // Журнал Инфектологии. — 2014. — 1. — С. 19-23.

31. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2006. — 560 с.

32. Патент №2295281 Российская Федерация. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей. Заявл. 20.03.2007; 9 с.

33. Приказ МЗ РФ № 56 от 24.02.1997 г. «О введении регистрации острых вялых параличей».

34. Войтенков В.Б., Вильниц А.А., Клишкин А.В., и др. Клинические и нейрофизиологические особенности полиневропатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — 2. — С. 33-37.

35. Говорова Л.В. и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы // Журнал Инфектологии. — 2014. — 2. — С. 25-31.

36. Скрипченко Н.В., Дьяконова Е.Н., Гузева В.И. Клинические рекомендации по диагностике и профилактике полиомиелита у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. — Вып. 2. — М.: ООО «МК», 2014. — С. 281-304.

37. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — 4. — С. 78-85.

38. Скрипченко Н.В., Пронина Е.В., Лепихина Т.С. и др. Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Педиатр. — 2015. — 3. — С. 41-48.

39. Лобзин Ю.В., Иванова М.В., Скрипченко Н.В. и др. Опыт применения роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными нарушениями различного генеза // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — 1. — С. 22-27.

40. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. — М.: Медицина, 2008. — 422 с.

41. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Выпуск 1. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. — М.: ООО «МК», 2014. — С. 229-265.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### УЧЕНЫЕ ПРИБЛИЗИЛИСЬ К РАЗГАДКЕ СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ ДЕТСКОЙ СМЕРТИ

Австралийские ученые выяснили, что синдром внезапной детской смерти каким-то образом связан с нарушением работы нейропептидов. Ученые университета Аделаиды изучили образцы продолговатого мозга 76 младенцев, которые погибли из-за СВДС. Авторадиография показала, что у этих детей был нарушен механизм связывания субстанции P с тахикининовым рецептором NK1R. А это может быть связано со сном на животе – известном факторе синдрома внезапной детской смерти. Из-за мозговых аномалий у таких детей нарушены в том числе функции контроля дыхания и реакция на недостаток кислорода, то есть они не способны отреагировать на удушье, хотя в остальном полностью здоровы. Как считают авторы исследования, в будущем возможна разработка методов специального скрининга и выделение биомаркеров, указывающих на риск СВДС.

Источник: riaami.ru