

Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы

Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко

ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН

Neuroinfections in children: Tendencies and prospects

N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, A.A. Vilnits, E.Yu. Skripchenko

Scientific Research Institute of Children's Infections, Saint Petersburg, Russia; Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Institute of Human Brain named after N.P. Bekhtereva, Saint Petersburg, Russia

В проблемной статье представлены результаты многолетнего опыта ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России и отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы по диагностике и тактике ведения детей с инфекционными заболеваниями нервной системы. Отражены эпидемиологические и клинические аспекты бактериальных гнойных менингитов, менингококковой инфекции, серозных менингитов, энцефалитов, невропатий, миелитов у детей. Представлен этиологический пейзаж нейроинфекций. Уточнены особенности инфекций, передаваемых иксодовыми клещами. Изложены некоторые аспекты течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита, частота и структура хронических форм заболевания. Авторы отразили собственный опыт ведения пациентов с нейроинфекциями, роль и место цитокинотерапии, экстракорпоральных методов в лечении нейроинфекций, особенно при неотложных состояниях, возможности роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными расстройствами. Отражена роль современных неинвазивных методов, таких как транскраниальная магнитостимуляция, вызванные потенциалы, электронейромиография в диагностике нейроинфекций и в мониторинге восстановительных процессов. Определены тенденции и перспективы развития проблемы нейроинфекций.

Ключевые слова: дети, нейроинфекции, менингиты, энцефалиты, невропатии, менингококковая инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, электронейромиография, цитокинотерапия, иммунология, гормоны, вызванные потенциалы, вакцинапрофилактика.

The topical article gives the results of the long-term experience of the Research Institute of Children's Infections, Federal Biomedical Agency of Russia, and the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System in diagnosing and managing children with infectious diseases of the nervous system. It reflects the epidemiological and clinical aspects of bacterial purulent meningitides, meningococcal infection, serous meningitides, encephalitides, neuropathies, and myelitis in children. There is an etiological view of neuroinfections. The specific features of infections transmitted by Ixodid ticks are specified. Some aspects of the course of Ixodid tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis and the rate and pattern of chronic forms of the disease are set forth. The authors have reflected their experience in managing patients with neuroinfections, the role and place of cytokine therapy, extracorporeal methods in the treatment of neuroinfections, in emergencies in particular, the possibilities of robotized mechanotherapy in rehabilitating children with movement disorders. The role of current noninvasive methods, such as transcranial magnetic stimulation, evoked potentials, and electroneuromyography in diagnosing neuroinfections and monitoring rehabilitation processes, is shown. Tendencies and prospects for the development of the problem of neuroinfections are defined.

Keywords: children, neuroinfections, meningitides, encephalitides, neuropathies, meningococcal infection, Ixodid tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, electroneuromyography, cytokine therapy, immunology, hormones, evoked potentials, vaccinal prevention.

Инфекционные заболевания нервной системы у детей (далее — нейроинфекции) составляют лишь 3–5% от всей инфекционной патологии детского возраста, однако тяжесть поражения и частота инвалидизирующих проявлений обуславливают

актуальность их изучения [1]. В России единственное учреждение, которое имеет научный отдел нейроинфекций, базирующийся в клинике нейроинфекций и органической патологии нервной системы, — это НИИ детских инфекций (НИИДИ), которому в 2017 г. исполняется 90 лет. С 1976 г. по 2008 г. директором института была член-корреспондент РАН Вера Васильевна Иванова, а с 2008 г. и по настоящее время учреждение возглавляет академик РАН Юрий Владимирович Лобзин. НИИДИ является федеральным учреждением, в связи с чем оказывает медицинскую помощь детям не только Санкт-Петербурга, Ленинградской области, но и всей Российской Федерации. Ежегодно в отделение нейроинфекций с подозрением на инфекционное заболевание нервной системы поступает до 1100–1400 пациентов, однако окончательный диагноз нейроинфекции остается только в 45–65% случаев. Материал, представленный в настоящей

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:9–22

DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–4–9–22

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора НИИ детских инфекций
Иванова Марина Витальевна — к.м.н., и.о. рук. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы того же учреждения
Вильниц Алла Ароновна — к.м.н., ст. научн. сотр. того же отдела
197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, зав. детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева
194100 С-Пб., ул. Литовская, д. 2

статье, отражает огромный собственный опыт наблюдения за детьми с нейроинфекциями. Нейроинфекции представляют собой полиморфную группу в зависимости от топики и характера инфекционного поражения нервной системы. В этой связи говорить о тенденциях в проблеме нейроинфекций следует, рассматривая различные нозологические формы.

Менингококковая инфекция

Проблема менингококковой инфекции сохраняет свою актуальность, особенно это касается детей, поскольку, несмотря на sporadическую заболеваемость в целом по РФ (0,67 на 100 000 населения в 2015 г.), среди детей заболеваемость данной инфекцией существенно выше (2,48 на 100 000 детей до 17 лет), а у детей первого года жизни в отдельных регионах РФ составляет 12–18 на 100 000 детей этого возраста [2]. По сведениям ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев генерализованных форм менингококковой инфекции, причем около 50 тыс. из них заканчиваются летально. Сотрудниками НИИ детских инфекций А.А. Вильниц, М.В. Ивановой и соавт. (2015) изучены клинико-эпидемиологические особенности генерализованных форм менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга за двадцатилетний период (1995–2014 гг.) [3]. Проанализированы 884 истории болезни пациентов с установленным диагнозом генерализованной формы менингококковой инфекции, госпитализированных в НИИДИ. В ходе исследования установлено, что, несмотря на sporadический характер заболеваемости среди всего населения в Санкт-Петербурге, заболеваемость данной формой среди детей была в 4 раза выше. Обращает на себя внимание, что до 60% среди заболевших составляли дети первых 3 лет жизни. Ретроспективный анализ показал, что в 92% случаев у детей имела место «классическая» клиническая картина менингококковой инфекции с типичным дебютом в виде внезапного повышения температуры во второй половине дня с одновременным появлением общеинфекционных и общемозговых симптомов, а в 86% случаев — и характерной геморрагической сыпи. Заболевание протекало преимущественно в смешанной форме (45%) и в виде менингококкемии (41%), реже (14%) — в виде менингококкового менингита.

Обращает внимание, что в последние годы имеет место возрастание частоты (35–40%) заболеваний, вызванных менингококком серотипа C, характеризующихся крайней степенью тяжести и высокой летальностью. Наряду с многолетним преобладанием этиологической роли менингококка серогруппы B (40–50%), реже серогруппы A (25–10%) в развитии менингококковой инфекции у детей, в последние годы в различных регионах РФ до 4–7% составляют менингококки серогрупп Y, W135, E29, X. Это определяет целесообразность проводить экспрессную диагностику не трех актуальных штаммов

менингококка (A, B, C), а семи штаммов (A, B, C, Y, W135, E29, X). Повсеместная распространенность менингококковой инфекции, масштабы и темпы современных миграционных процессов с высоким риском возникновения эпидемических вспышек определяют необходимость постоянного мониторингирования циркулирующих в регионе возбудителей, вызывающих генерализованные формы инфекции. Для принятия своевременных терапевтических и эпидемиологических решений необходим широкий спектр современных методов этиологической диагностики, включающих молекулярно-генетические и экспресс-методы, для максимально быстрой детекции возбудителей. Относительное благополучие по уровню заболеваемости генерализованными формами не должно снижать настороженности врачей в отношении менингококковой инфекции, учитывая сохраняющуюся тяжесть течения, быстроту развития жизнеугрожающих состояний и высокую летальность.

Следует отметить, что, несмотря на sporadическую заболеваемости менингококковой инфекцией, летальность остается высокой (8–15%), достигая при септическом шоке и тяжелом сепсисе 40–80% [2–4]. Известно, что основной причиной летальных исходов является рефрактерный к медикаментозной терапии септический шок, тяжесть которого связана с кровоизлиянием в надпочечники на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), что наблюдается при синдроме Уотерхауса–Фридериксена. При развитии данного синдрома менингококковая инфекция имеет молниеносное течение, сопровождается быстрым распространением некрозов, развитием артериальной гипотензии, 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 связаны с липидом A, являющимся компонентом липополисахарида (LPS) клеточной стенки микроба или его эндотоксином. После взаимодействия LPS менингококка с CD14 рецепторами на поверхности фагоцитов и TLR4 рецепторами происходит запуск продукции про- и противовоспалительных цитокинов, синтез иммуноглобулинов, острофазных белков, гормонов и других биологически активных молекул [3, 5, 6]. Не исключается, что тяжесть генерализованных форм менингококковой инфекции также определяется количеством возбудителя, а соответственно и эндотоксина, поступившего в кровоток. В связи с этим 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 [7]. Так, одним из показаний проведения сорбционных технологий у пациентов с грам отрицательным сепсисом

в хирургических отделениях является наличие активности токсина в крови 0,6 и более [6–8].

В НИИДИ под руководством академика РАН Ю.В. Лобзина отработана инновационная тактика ведения детей с септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности, развившихся при гипертоксической форме менингококковой инфекции, основанная на последовательном проведении селективной сорбции LPS с последующим использованием продленной гемофильтрации на фоне комплексной медикаментозной терапии [9]. В 2014–2015 гг. в отделении интенсивной терапии неотложных состояний НИИДИ селективные и полуселективные экстракорпоральные методы были применены у 9 детей с гипертоксическими формами менингококковой инфекции и синдромом Уотерхауса–Фридериксена, при этом 8 больным удалось сохранить жизнь. Только у 1 больного, несмотря на проводимую терапию, заболевание закончилось летально. В предыдущие годы все пациенты с синдромом Уотерхауса–Фридериксена, получавшие только медикаментозное лечение, погибали [9]. Перспективным направлением деятельности в настоящее время является активная специфическая профилактика против менингококковой инфекции как детей, так и взрослых, тем более что в нашей стране есть эффективные отечественные (против менингококка А и С) 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 менингококковой инфекции [1].

Бактериальные гнойные менингиты

Сохраняет свою актуальность проблема бактериальных гнойных менингитов у детей, поскольку поздняя диагностика и отсутствие лечения в 100% случаев приводят к летальному исходу, а тяжелые инвалидизирующие последствия возможны даже при проведении адекватной терапии [1]. Заболеваемость и смертность при бактериальных гнойных менингитах зависят от возраста пациента, тяжести его состояния в дебюте заболевания, от свойств возбудителя, резистентности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Частота бактериальных гнойных менингитов в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 000 детского населения в год. Общая летальность от этих заболеваний колеблется от 3,7 до 10%, при тяжелом течении у детей раннего возраста возрастает до 45%. К сожалению, в РФ не введена система обязательной регистрации бактериальных гнойных менингитов. Бактериальный менингит является неотложным состоянием, при подозрении на указанное заболевание необходима экстренная госпитализация пациента, проведение незамедлительных мероприятий для уточнения диагноза и начала эмпирической антибактериальной терапии. Этиологическая структура

бактериальных гнойных менингитов варьирует в разные возрастные периоды. В периоде 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 мес к возбудителям гнойных менингитов неонатального периода добавляются *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (b). У детей в возрасте от 3 мес до 5 лет (в странах, где не проводится плановая иммунизация от гемофильной и пневмококковой инфекций) 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 бактериальными гнойными менингитами 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, мазка из носоглотки для бактериологического исследования и толстой капли крови при подозрении на менингококковую инфекцию. До введения антибиотиков при отсутствии угрозы вклинения, развития ДВС-синдрома, при стабильной гемодинамике проводят люмбальную пункцию [1, 10]. Пробы cerebroспинальной жидкости берутся на посев, экспресс-диагностику (реакция латекс-агглютинации, полимеразная цепная реакция, 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 терапию, учитывая возраст ребенка, региональные особенности циркулирующих микроорганизмов.

Исследования в НИИДИ показали, что в последние годы почти у 33% детей с гнойными менингитами выявляется герпесвирусная инфекция, причем в 3% случаев крайне тяжелое течение менингита обусловлено сочетанной бактериально-вирусной инфекцией, вызванной пневмококком, цитомегаловирусом и вирусом герпеса 6-го типа. В этой связи, учитывая распространенность герпесвирусов в популяции детей, при тяжелом течении гнойного менингита, трудно поддающегося антибактериальной терапии, рекомендуется обследование на герпесвирусы

и при выявлении активной вирусной инфекции необходимо назначение сочетанного противовирусного и антибактериального лечения [1, 10].

Следует отметить, что по-прежнему актуальным в проблеме бактериальных гнойных менингитов является уточнение патогенеза. Неэффективный иммунный ответ на ранней стадии болезни нередко приводит к развитию тяжелых, угрожающих жизни состояний, сопровождающихся развитием отека головного мозга, судорожного статуса, ДВС-синдрома, острой сердечно-сосудистой недостаточности, синдрома полиорганной недостаточности. При всех перечисленных осложнениях имеются общие механизмы развития тяжелого состояния — гипоксия, гиперкапния, метаболический ацидоз, электролитные расстройства, активация анаэробного гликолиза, расстройства микроциркуляторного гемостаза и прогрессирование недостаточности тканевого, в том числе и мозгового кровотока [11, 12]. Главным патогенетическим звеном тяжелых инфекций является системная воспалительная реакция, в которой важную роль играют гуморальные факторы врожденного иммунитета — цитокины и белки острой фазы [11]. Цитокины синтезируются клетками иммунной системы, в том числе резидентными клетками ЦНС (микроглия, астроциты), в ответ на активацию патогенраспознающих (Toll-подобных и др.) рецепторов [1]. При бактериальном менингите наблюдается значительный рост содержания цитокинов (фактора некроза опухолей и интерлейкинов — IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10) не только в сыворотке крови, но и в цереброспинальной жидкости больных [1].

Г.Ф. Железниковой и соавт. (2015) выявлено, что сывороточная концентрация цитокинов IL-6, IL-10 и интерферона- γ характеризует системный воспалительный и иммунный ответ при тяжелом течении бактериальных гнойных менингитов у детей и может быть использована для быстрой оценки эффекта терапии, а также для прогноза ухудшения состояния больных [13]. Установлено, что особое место в качестве иммунологического критерия состояния детей с гнойными менингитами занимает IL-10. С одной стороны, этот цитокин участвует в патогенезе острой фазы как наиболее лабильный ее фактор, продукция которого превалирует над маркерами системной воспалительной реакции (IL-6 и С-реактивный протеин), быстро снижаясь по ее окончании. С другой стороны, ответ IL-10 прямо связан с ответом интерферона- γ в плане осуществления негативного контроля не только системной воспалительной реакции, но и главного механизма иммунной защиты против возбудителя инфекции. Поэтому сывороточный уровень IL-10, наряду с содержанием IL-6 и С-реактивного протеина, может быть использован в мониторинге эффекта интенсивной терапии и выхода больных из тяжелого состояния, а также вместе с ответом интерферона- γ в остром

периоде — для оценки риска перехода неотложного состояния в критическое, требующее перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Помимо этого, 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 — IL-2 [14]. Известно, что IL-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 НИИДИ были разработаны показания для назначения рекомбинантного IL-2 препарата — ронколейкина детям с бактериальными гнойными менингитами и доказана его эффективность [14]. Установлено, что ронколейкин следует назначать детям с момента подтверждения бактериального 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 гнойного менингита позволяет уменьшить общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы, способствует более быстрой санации ликвора, ускоряет процесс реконвалесценции и соответственно улучшает исходы заболевания. Перспективным в решении проблемы бактериальных гнойных менингитов 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.

Неотложные состояния при нейроинфекциях

Как следует из опыта НИИДИ, тяжесть нейроинфекций у детей связана с быстрым развитием неотложных состояний, что при поздней их диагностике обуславливает летальный исход. В этой связи по-прежнему актуальным является совершенствование ранней диагностики и тактики ведения неотложных состояний. Многолетний собственный опыт

показывает, что структура и частота неотложных состояний определяются нозологической формой и этиологией основного заболевания [15, 16]. Так, при менингококковом менингите частота неотложных состояний составила 21%, причем в структуре до 25,8% занимал септический шок, до 30% — синдром внутримозговой гипертензии, до 8% — отек головного мозга, в отдельных случаях — субдуральный выпот (1,2%) и инфаркт головного мозга (1,9%). Тогда как при гемофильном менингите неотложные состояния имели место в 37% случаев. Причем в структуре отек головного мозга занимал до 35% (в 14% случаев с дислокационным синдромом), синдром внутримозговой гипертензии — 28%, септический шок — 10,2%, инфаркт головного мозга — 8%, субдуральный выпот — 6,7%, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона — 6%, судорожный синдром — 4%, полиневропатия критических состояний — 2%, абсцесс головного мозга — 1%. При пневмококковом менингите неотложные состояния выявлялись в 52% случаев, в структуре которых преобладал (51%) отек головного мозга (с дислокационным синдромом в 26% случаев), синдром внутримозговой гипертензии составлял 45%, субдуральный выпот — 7%, судорожный синдром — 17%, инфаркт мозга — 9%, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона — 11%, полиневропатия критических состояний — 5%, энцефалит и эпендиматит — 3%, абсцесс головного мозга — 2%.

По данным НИИДИ, летальность при бактериальных гнойных менингитах также различалась в зависимости от этиологии: при менингококковых менингитах — 1,8%, при гемофильных — 3,7%, при пневмококковых — 7,8%. Благодаря уточнению патогенеза менингита, динамичному исследованию циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера, проведению дуплексного сканирования магистральных сосудов было выявлено, что при нейроинфекциях вследствие бактериемии или вирусемии имеет место генерализованный васкулит, в том числе и церебральных сосудов, что обуславливает эндотелиальную дисфункцию, повышенное тромбообразование, нарушение сосудистой регуляции и является причиной развития геморрагических или ишемических инфарктов головного мозга [12, 15]. Важное значение в формировании характера течения нейроинфекций имеет дисфункция цитокинов, в том числе IL-2, а также нарушение интратекального иммуногемеостаза, что стало научным обоснованием применения цитокинотерапии при тяжелом течении заболевания [15].

Проблемой нейроинфекционной патологии у детей в последние годы является растущая антибиотикорезистентность и недостаточная эффективность широкоприменяемых антибактериальных препаратов. В связи с чем уточнение причин этого явления и усовершенствование путей введения антибактериальных лекарственных средств приоритетно. В настоящее

время установлено, что частота устойчивости пневмококка к пенициллину зависит от минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата в крови: высокая устойчивость — при МПК менее 0,06 мкг/мл и крайне низкая — при МПК более 4 мкг/мл [17], что следует учитывать при выборе тактики антибактериальной терапии, к примеру, при пневмококковом менингите, когда назначение высоких доз препарата по-прежнему эффективно. Следует отметить, что при затяжном течении бактериальных гнойных менингитов, осложненных энцефалитами, эпендиматитами, грибковым менингитом, весьма эффективно введение антибиотиков через резервуар Оммаи, установленный под апоневроз, что обуславливает поступление препарата непосредственно в очаг воспаления [1].

Энцефалиты

Особое место среди нейроинфекций у детей занимают энцефалиты, частота которых 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. Ежегодно в клинике нейроинфекций НИИДИ получают лечение от 28 до 47 детей с энцефалитами. Средний возраст детей составляет $5,3 \pm 1,1$ года. Г.П. Ивановой (2013) при анализе материала у 302 детей с энцефалитами установлено, что наиболее часто они отмечались в возрасте детей от 13 до 17 лет (28%) и от 4 до 6 лет (22,5%) [18]. Дети до 1 года жизни составили 15,9%. В 64,8% случаев поражение головного мозга было изолированным, реже (33%) наблюдалось вовлечение и спинного мозга — энцефаломиелиты. Одновременное поражение структур центральной и периферической нервной системы с развитием энцефаломиелополирадикулоневритов отмечалось у 2,2% детей. В 78% случаев причиной развития энцефалита явилась приобретенная, а в 19% — врожденная инфекция ЦНС, в 2% случаев был диагностирован аутоиммунный энцефалит [18, 19]. На основании локализации патологического процесса в структурах ЦНС у 75,8% пациентов с преимущественным поражением белого вещества были диагностированы лейкоэнцефалиты, у 15,9% — полиоэнцефалиты и у 8,2% — панэнцефалиты.

В 76,4% случаев энцефалиты имели вирусную этиологию с доминированием представителей семейства герпесвирусов в виде моно- или микстинфекции. Из инфекций герпесвирусной этиологии наиболее часто (21,9%) встречались энцефалиты, вызванные вирусом *Varicella zoster*, несколько реже (11,6%) регистрировалась смешанная герпесвирусная инфекция, а также инфекция, обусловленная другими представителями данного семейства: вирусом Эпштейна–Барр, вирусом герпеса 6-го типа, вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом. Энцефалиты,

вызванные вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусами, составили 9,3 и 6,6% соответственно. Бактериальная этиология наблюдалась в 8,7% случаев, с доминированием (до 84%) *B. burgdorferi* s.l. Вирусно-бактериальная этиология установлена у 5,6% больных, а неуточненная встречалась у 10%. В отдельных случаях причиной заболевания были респираторные вирусы (вирус гриппа и аденовирус), вирус краснухи, парвовирус В19, а также другие инфекционные агенты — токсоплазмы, хламидии, микоплазмы и стрептококки группы А.

Имеется зависимость топической локализации изменений в веществе головного мозга и этиологии заболевания. Выявлено, что при лейкоэнцефалитах инфекции герпесвирусной этиологии составляют 78%, тогда как при полиоэнцефалитах доминируют заболевания, вызванные вирусом клещевого энцефалита (45%). Развитие панэнцефалитов у 82% пациентов обусловлено врожденной вирусной инфекцией. Установлено, что лейкоэнцефалиты составляют до 95% энцефалитов среди детей от 4 до 6 и от 13 до 17 лет, тогда как полиоэнцефалиты — ½ случаев энцефалитов у детей до 1 года и 30% среди пациентов 7–12 лет, а возраст 86% детей с панэнцефалитом — моложе 3 лет.

Опыт показывает, что энцефалиты у детей имеют различный характер течения. В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики у пациентов с энцефалитами установлено острое — 170 (56,3%) детей, затяжное — у 53 (17,5%) и хроническое течения — у 79 (26,2%). Острое течение характеризовалось нарастанием неврологических симптомов в среднем в течение 3–7 дней. Затяжное течение имело длительность прогрессирования от 2 нед до 4 мес (в среднем $3,2 \pm 0,4$ мес), а хроническое — более 6 мес. При этом наблюдался как рецидивирующий, так и постепенно прогрессирующий характер нарастания симптомов. Доминировало (68%) первично-хроническое течение инфекции с отсутствием острого периода развития симптомов по сравнению с вторично-хроническим.

Обращает на себя внимание, что в клинической картине лейкоэнцефалитов преобладали расстройства чувствительности, пирамидная и мозжечковая симптоматика, исход которой в 87% случаев благоприятный — выздоровление (без неврологического дефицита или с минимальными симптомами). Исключение составляли случаи трансформации в рассеянный склероз, связанный с хроническим течением, что наблюдалось в 10% случаев. При полиоэнцефалитах характерными являются нарушения сознания и судорожный синдром, а при панэнцефалитах — прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения. Так, при панэнцефалитах когнитивные нарушения и двигательный дефицит различной степени выраженности наблюдаются в 77% случаев, а при полиоэнцефалитах частота развития симптоматической эпилепсии составляет 51%.

Следует отметить, что особенности клинических проявлений, характер течения и исходы энцефалитов зависели от этиологии заболевания и возраста детей. При остром течении, в 50% случаев вызванном вирусом *Varicella zoster*, а также при затяжном течении (20%), в 1/3 случаев ассоциированном с *B. burgdorferi*, дети моложе 12 лет составляли до 80%. У детей с ветряночными энцефалитами в 82,9% случаев имела место микст-герпесвирусная инфекция (чаще в ассоциации вирусов *Varicella zoster* и герпеса 6-го типа). Необходимо отметить, что в последние годы на фоне эпидемии ветряной оспы в РФ (заболеваемость среди детей колеблется от 2000 до 5000 на 100 000 детей до 14 лет) частота поражения нервной системы составила до 25–30%, причем преобладают энцефалиты [18–21].

Хроническое течение энцефалита в 76% случаев было связано с вирусами Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа и преобладало у детей старше 13 лет. Полиоэнцефалиты, как правило, имели место при заболеваниях, вызванных вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусами, а панэнцефалиты в 82% случаев были обусловлены врожденной герпесвирусной инфекцией.

Учитывая скудность и ограниченность противовирусных препаратов, разрешенных к применению у детей, а также роль герпесвирусных инфекций в развитии энцефалитов у детей, в НИИДИ разработана следующая тактика ведения пациентов [22, 23]. При подозрении на герпесвирусную природу энцефалита или при неясной этиологии стартовым препаратом является зовиракс 30–45 мг/кг в сутки внутривенно капельно (3 введения) в сочетании с препаратом рекомбинантного интерферона α_{2b} — вифероном в свечах по 500 000–1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. При подозрении на ветряночный энцефалит доказана эффективность аналогичной тактики ведения с высокой эффективностью [23]. Интерфероны оказывают прямое противовирусное действие за счет блокирования транскрипции, подавления пролиферации клеток, активации функций НК-клеток, усиления экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса [22, 23]. Альтернативной схемой лечения вирусных энцефалитов является применение рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на ДНК и РНК вирусы в дозе 10 мг/кг в сутки внутрь в сочетании с препаратами рекомбинантного интерферона α_{2b} . Может быть применен циклоферон (детям с 4 лет) внутримышечно или внутривенно капельно в дозе 6–10 мг/кг в сутки 1 раз в течение 10–14 дней, затем 1 раз в 5 дней при затяжном и хроническом течении. Циклоферон помимо противовирусного эффекта оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способствует образованию дефектных вирусных частиц.

При подозрении на бактериальную природу

энцефалита рекомендуется назначать цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон 100 000 ед/кг в сутки). При остром течении заболевания продолжительность этиотропного лечения составляет 2–4 нед в зависимости от тяжести, при затяжном — до 1,5–2 мес, при хроническом — до 3–4 мес. При наблюдении пациентов в остром периоде и катамнезе на протяжении 5 лет и более выявлено, что хроническое течение энцефалитов у детей с трансформацией в рассеянный склероз имело место в 7,5% случаев (6 пациентов в возрасте 13–17 лет из 80 наблюдений), причем в 5 случаях отмечалась хроническая смешанная герпесвирусная инфекция (вирусы Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа) [18, 24]. Данный факт не случаен, поскольку известно, что эти герпесвирусы вызывают системную и интратекальную иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета, нейроэндокринную дисрегуляцию половых гормонов и гормонов стресса, что является основой для запуска аутоиммунных процессов [22].

В НИИДИ разработаны нейрофизиологические критерии прогнозирования течения и исходов энцефалитов у детей на основе показателей степени снижения амплитуд корковых соматосенсорных вызванных потенциалов и продолжительности их нарушений в комплексе с данными клинко-неврологических расстройств, что позволило достоверно уточнить исход заболевания у большинства (до 83,8%) больных [18]. Летальность пациентов с энцефалитами за 10-летний период в клинике НИИДИ составила 1,3%, в том числе 0,4% при лейкоэнцефалитах, 4,5% — при панэнцефалитах, 3,9% — при полиоэнцефалитах, что существенно ниже, чем в других регионах Российской Федерации.

В перспективе требуют детального изучения врожденные энцефалиты и аутоиммунные энцефалиты, частота которых у детей, по нашим данным, составляет до 17–19% и 2–5% соответственно. Указанные энцефалиты могут быть одной из причин атипичного течения заболевания с медленным последовательным нарастанием полиморфной неврологической симптоматики и развитием нервно-психического дефицита. Также перспективным направлением в снижении частоты энцефалитов стало введение в Национальный календарь прививок вакцинации против ветряной оспы — в России такая вакцина зарегистрирована. Вакцинацию рекомендуется проводить с 12 мес жизни двукратно, что позволяет свести до минимума заболеваемость данной инфекцией и тем самым предотвратить осложнения, в том числе энцефалит.

Вакцинопрофилактика

Следует отметить, что будущее в борьбе с нейроинфекциями и инфекциями вообще, безусловно, принадлежит вакцинопрофилактике. Однако высокая заболеваемость детей, особенно раннего возраста,

является основанием у родителей и нередко медицинского персонала для необоснованных медицинских отводов от вакцинации. Опыт НИИДИ подтверждает безопасность и эффективность вакцинации детей с различными неврологическими нарушениями. Так, С.П. Каплиной и соавт. (2014) изучена безопасность и эффективность использования различных отечественных и зарубежных вакцин у детей с неврологическими расстройствами [25]. Обследованы и привиты 488 детей (412 — с неврологической и генетической патологией и 76 относительно здоровых детей группы сравнения), находящихся в специализированных психоневрологических домах ребенка Санкт-Петербурга. Выявлено, что поствакцинальный период протекал гладко и бессимптомно у 80% детей. Сильных вакцинальных реакций у привитых вакциной Инфанрикс выявлено меньше (6,1%) по сравнению с АКДС (8,7%). При коревой вакцинации 75% реакций отмечалось на монокоревую вакцину и 25% на дивакцину. Достоверных данных о частоте осложненного течения при введении живых и неживых вакцин не получено. Формирование защитных титров дифтерийных антител отмечалось у всех детей (в среднем $8,15 \pm 1,25 \log_2$) независимо от вида введенной вакцины. Незащищенными от коклюша остались более 5% детей с поражением нервной системы. Титры к кори и паротиту были выше при использовании дивакцины ($5,69 \pm 0,24 \log_2$) по сравнению с монокоревой ($4,71 \pm 0,21$) и Приориксом ($4,92 \pm 0,21 \log_2$). То есть как отечественные, так и зарубежные вакцины достаточно безопасны и эффективны у детей с различной неврологической и генетической патологией. Иммунизация может осуществляться в соответствии с национальным календарем, поскольку у привитых имеет место формирование защитных титров антител от применяемой вакцины. Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение является приоритетной задачей, что позволит внести свою лепту в обеспечение национальной безопасности.

Серьезные менингиты

Серьезные менингиты у детей на протяжении многих лет занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний нервной системы, их частота за последние 5 лет составила 32% [1, 19]. Ежегодно заболеваемость серьезными менингитами 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 дети до 17 лет составляют 60–70%, с преобладанием детей в возрасте 5–12 лет — до 44% [19]. Следует отметить, что преобладают вирусные серьезные менингиты (до 75%) по сравнению с бактериальными (до 25%). В этиологической структуре серьезных менингитов до 61% составляют энтеровирусы, до 7% — герпесвирусы

(вирусы Varicella zoster, Эпштейна–Барр, герпеса 6-го типа, простого герпеса 1-го и 2-го типов), до 6% — вирус клещевого энцефалита, до 10% — боррелии, до 2% — иерсинии, до 1% — микобактерии туберкулеза.

Энтеровирусная инфекция в настоящее время — одна из приоритетных в изучении, поскольку имеет место повсеместная распространенность, клинический полиморфизм, связанный с тропностью энтеровирусов к нервной системе, высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом [26]. Эти обстоятельства явились основанием для введения в 2006 г. в РФ повсеместной обязательной регистрации случаев энтеровирусной инфекции и энтеровирусных серозных менингитов, подтвержденных лабораторно [26]. Так, в 2015 г. в РФ заболеваемость энтеровирусной инфекцией составила 5,38 на 100 000 населения, а среди детей до 17 лет — 25,68 на 100 000 детей соответствующего возраста; общая заболеваемость энтеровирусными серозными менингитами 2,05 на 100 000 населения, среди детей до 17 лет — 9,16 [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, 26].

Опыт показывает, что серозные менингиты у детей отличаются этиологическим полиморфизмом с преобладанием энтеровирусов (до 64%), вируса клещевого энцефалита (4%) и парвовируса В19 (7%). У детей клинические проявления имеют особенности в зависимости от этиологии заболевания: максимальная выраженность общемозговых и менингеальных симптомов характерна для серозного менингита, вызванного вирусом клещевого энцефалита, наличие умеренных общемозговых, общеинфекционных и менингеальных симптомов наблюдается при серозных менингитах энтеровирусной этиологии, в отличие от менингитов парвовирусной этиологии, при которых имеет место достоверно меньшая продолжительность лихорадки, общемозговых и менингеальных симптомов и более благоприятное течение в период реконвалесценции. Знание этих клинических особенностей позволяет эмпирически определить тактику ведения еще до лабораторного подтверждения.

«Коварство» серозных менингитов состоит в том, что при относительной легкости течения острого периода заболевания в дальнейшем при отсутствии должного катамнестического наблюдения в периоде реконвалесценции формируются неврологические расстройства. Так, Н.В. Матюниной и соавт. (2014) выявлено, что в периоде реконвалесценции в 40–50% случаев у детей развиваются функциональные нарушения в виде церебрастенического, гидроцефального синдромов, невротической, реже очаговой микросимптоматики [27]. Установлено, что у реконвалесцентов серозных менингитов к моменту клинического выздоровления (к 20-му дню от начала заболевания) в 60–85% случаев имеет место церебрастеническая симптоматика, которая в 20–40% случаев сохраняется в течение 6 мес, а также в 68 и 24% соответственно наблюдается снижение «оперативной памяти», что является научным обоснованием для коррекции режима дня и интенсивности занятий в школе у детей данной категории.

Несмотря на клиническое выздоровление, в периоде ранней реконвалесценции на 15–20-е сутки у детей с серозными менингитами имеет место выраженный интратекальный цитокиновый дисбаланс в виде повышения уровня IL-8 и интерферона- γ , степень и продолжительность которого коррелируют с частотой развития когнитивных дисфункций в периоде поздней реконвалесценции. Не исключено, что избыточная активация иммунной системы приводит к гипертрофической нейронам головного мозга, снижению пластичности и жизнеспособности нервных клеток и обуславливает развитие когнитивных нарушений [1, 26]. Помимо этого, В.Б. Войтенковым и соавт. (2014) установлено, что после перенесенного серозного менингита, по данным транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов, в 70% случаев у детей наблюдаются диффузные изменения в виде снижения функциональной активности мотонейронов и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга [28, 29]. Доказана высокая прогностическая значимость данного метода для мониторинга восстановительных процессов и определения сроков диспансерного наблюдения за детьми. Перспективным является уточнение интратекальных патогенетических механизмов развития патологического процесса, роли витамина D, совершенствование тактики этиотропного и патогенетического лечения.

Поражение периферической нервной системы при нейроинфекциях у детей

Инфекционное поражение периферической нервной системы у детей также считается актуальной проблемой. По данным НИИДИ, ежегодная частота невропатий колеблется от 16 до 27% в структуре нейроинфекций [30]. Причем до 70–80% составляют мононевропатии, связанные с поражением лицевого,

тройничного, седалищного и перонеального нервов, а 30–20% занимают полиневропатии. Среди мононевропатий у детей до 65–75% составляет невропатия лицевого нерва. Причем в 50–55% случаев заболевание имеет место у детей в возрасте 13–17 лет, в 22–28% — у детей 8–12 лет, в 9–13% — у детей 4–7 лет, в 5–8% — у детей до 3 лет. В этиологической структуре заболевания преобладает энтеровирусная инфекция — до 50%, реже определяются герпесвирусы — 11%, вирус гриппа — 6%, микст-инфекция — 12%, боррелия бургдорфери — 4–7%. Поражение нервной системы, вызванное *Borrelia burgdorferi*, является настолько патогномичным, что в РФ все больные с серозным менингитом и невропатией лицевого нерва, поступающие в период сезонного подъема клещевых инфекций (апрель — октябрь), подлежат обязательному обследованию на эту инфекцию. Опыт авторов подтверждает целесообразность обследования всех пациентов с невропатией лицевого нерва с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) для уточнения характера, тяжести и уровня поражения [31]. Данное исследование целесообразно проводить после 5-го дня от начала заболевания для получения информативной оценки не только наличия блока проведения, но и постепенно формирующегося снижения (потери) невралной возбудимости (после 4-го 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 невропатии лицевого нерва у детей практически не нарушаются и диагностически незначимы. 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 невропатии лицевого нерва 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 болезни. При тяжелых поражениях лицевого нерва ЭНМГ в восстановительный период заболевания способствует выявлению ранних признаков контрактуры мимической мускулатуры и патологической синкинезии вследствие aberrантной реиннервации мышц.

К сожалению, в РФ официальная регистрация как мононевропатий, так и инфекционных полиневропатий отсутствует. В этой связи судить о распространенности можно только по отдельным публикациям и ориентировочным расчетам. Так, по России

заболеваемость инфекционными полиневропатиями среди детей колеблется от 0,1 до 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 у детей не наблюдалось [1, 30]. Данной проблеме у детей до 15 лет в последние годы уделяется пристальное внимание, поскольку инфекционные полиневропатии входят в перечень заболеваний, которые подлежат регистрации как острый вялый паралич у детей до 15 лет, согласно эпидемиологическому надзору, и входят в статистические показатели острого вялого паралича наряду с такими заболеваниями, как полиомиелит, острый миелит, острая мононевропатия, травматическая невропатия и опухоль спинного мозга [31]. В этой связи в рамках эпидемиологического надзора за острым вялым параличом все пациенты с инфекционными полиневропатиями до 15 лет подлежат обязательному обследованию на вирусы полиомиелита (в фекалиях) двукратно в региональной референс-лаборатории, ЭНМГ-обследованию и наблюдению в катамнезе через 60 дней [31]. Ежегодно в клинику нейроинфекций поступают до 50–80 детей с подозрением на острый вялый паралич, при этом частота диагностических ошибок составляет 48,2%, однако данный факт не отражает уровень квалификации врачей, а лишь подтверждает настороженность медицинского персонала в отношении своевременной диагностики полиомиелита, что обеспечивает качество эпидемиологического надзора.

Среди 387 пациентов, госпитализированных с диагнозом острого вялого паралича в нашу клинику, до 34% ($n=44$) составили дети с инфекционными полиневропатиями. Следует отметить, что среди этих больных преобладали дети в возрасте до 12 лет — 50–57%, дети в возрасте 12–18 лет составляли 26–30%, до 7 лет — 6–10%, до 3 лет — 1–2%. Клинические варианты инфекционных полиневропатий были различными: до 38–40% занимали инфекционно-аллергические демиелинизирующие полинейропатии 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 этиологической структуре инфекционных полиневропатий до 45–54% занимали энтеровирусы, 15–17% — вирус Эпштейна–Барр и вирус *Varicella zoster*, 2–5% — вирус герпеса 6-го типа, и 1–2% — иерсинии, 1–2% — *Campylobacter jejuni*, 12–16% — *Borrelia burgdorferi*, в 15–18% случаев этиология не была уточнена. Преобладало острое течение — до 80%, подострое и хроническое наблюдалось в 13 и 7% случаев. Хроническое течение имело место при полиневропатиях, вызванных в 33% случаев боррелиями, в 33% — энтеровирусами, в 17% — вирусом Эпштейна–Барр, которые выявляли в крови и цереброспинальной

жидкости методом ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА).

По данным ЭНМГ-мониторинга, у пациентов с острым течением инфекционных полиневропатий в ранний период нарастания симптомов имело место снижение аксональной возбудимости нервов нижних конечностей и наличие блоков проведения в проксимальных отделах нервов верхних конечностей, что является нейрофизиологическим критерием демиелинизирующего поражения. В период нарастания клинических симптомов отмечена отрицательная динамика большинства ЭНМГ-показателей невралной проводимости, кроме скорости проведения импульса, значение которой отстает от динамики клинических симптомов. В восстановительный период наблюдалась наиболее значимая динамика Н-рефлекса и удельного показателя временной дисперсии. Поверхностная ЭНМГ информативна для оценки распространенности поражения мышц верхних и нижних конечностей, игольчатая электромиография позволяет оценить аксональный характер поражения преимущественно в восстановительный период заболевания [30, 31].

В ходе многолетнего исследования выявлено, что модальность и характер невралного поражения определяются этиологией заболевания: при иерсиниозной и гриппозной полиневропатиях больше страдают сенсорные волокна, при герпетической — моторные. Аксональный характер поражения преобладает при боррелиозных и герпетических полиневропатиях. При иерсиниозной инфекции выявляется сенсорная полиневропатия, преимущественно аксонального характера, со снижением амплитуд сенсорных ответов у 77% пациентов ниже нижней границы нормы для икроножного нерва (<30 мкВ) и снижением сенсорной скорости проведения импульса (<34 м/с) у 31% [5, 16].

Особое внимание в последние годы нами уделяется проблеме полиневропатии критических состояний, под которой понимается полиневропатия, возникающая как следствие системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности у пациентов, находящихся в коме при длительном пребывании на ИВЛ. По данным НИИДИ, частота полиневропатии критических состояний колеблется от 7 до 13%. Развитие полиневропатии имеет место на 5–7-й день пребывания больных на ИВЛ. Клиническими проявлениями служат диффузная мышечная слабость, слабость дыхательных мышц, развитие парезов и параличей, мышечной атонии, снижение сухожильных рефлексов. Следствием полиневропатии критических состояний явилась невозможность прервать ИВЛ у пациентов после выхода их из комы. Электромиографическая картина — основа диагностики данного вида полиневропатии. В.Н. Команцевым, В.Б. Войтенковым и соавт. (2013) установлено, что полиневропатия критических состояний характеризовалась снижением амплитуд мышечных ответов (М-ответов)

и сенсорных потенциалов нервов, сохранностью скорости проведения импульса по нервным волокнам [32]. В настоящее время уточняются причины развития полиневропатии и отрабатывается тактика ведения этих пациентов: раннее назначение антихолинэстеразных препаратов, витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) при выявлении ЭНМГ-признаков полиневропатии критических состояний, минимизация длительности пребывания больных на ИВЛ [1, 32].

Помимо этого, Л.В. Говоровой и соавт. (2014) доказано, что критические состояния, наблюдающиеся при нейроинфекциях у детей, как правило, сопровождаются значительным дисбалансом гормонов стресса: кортизола, соматотропного гормона и резкими сдвигами процессов свободнорадикального окисления [33]. Авторами установлены различные изменения уровня указанных гормонов в остром периоде у больных в критических состояниях, коррелирующие с показателями свободнорадикального окисления: достоверная положительная корреляция с концентрацией соматотропного гормона, отрицательная — с концентрацией кортизола. Резкое снижение уровня кортизола и свободнорадикального окисления, низкий уровень соматотропного гормона с отсутствием динамики нормализации предполагают неблагоприятное течение нейроинфекционного процесса, и именно эти дети наиболее уязвимы в плане неблагоприятного прогноза последствий критических состояний [33].

Поражение спинного мозга

Проблема инфекционных поражений спинного мозга у детей является также актуальной ввиду как тяжести заболевания с возможностью летального исхода, так и необходимости своевременной диагностики полиомиелита и развития острого вялого паралича, связанных с поражением спинного мозга. Миелиты включены в систему учета острого вялого паралича, наряду с полиомиелитом, полиневропатиями, монопарезами, опухолью спинного мозга, травматическими невропатиями. Следовательно, все пациенты должны быть обследованы на вирусы полиомиелита и все случаи заболевания должны быть зарегистрированы и проведено эпидемиологическое расследование [31]. По опыту НИИДИ, инфекционные поражения спинного мозга у детей составляют 1–3% в структуре нейроинфекций. За период 2008–2015 гг. в НИИДИ наблюдались 143 ребенка с инфекционными заболеваниями спинного мозга, из них в 10% случаев имел место острый миелит, в 2% — острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной, в 66% — острый диссеминированный энцефаломиелит, в 4% — энцефаломиелополирадикулоневропатия, в 18% — инфекционная миелопатия, которая по шифру МКБ 10 относится к монопарезу конечностей (G 56.9 — G 57.9) [1]. Среди заболевших до 67% составили дети в возрасте 4–7 лет, до 33% —

дети 8–14 лет. В этиологической структуре острого миелита до 33% занимали энтеровирусы, до 17% — вирус *Varicella zoster*, до 17% — микст-герпесвирусы, до 17% — герпесвирусы + боррелии, 3% — прочие. Учитывая, что этиотропная терапия является самой определяющей в исходе заболевания, в НИИДИ разработан 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-го и 2-го типов, вирус герпеса 6-го типа, вирус *Varicella zoster*, на боррелии по эпидпоказаниям), исследование фекалий на энтеровирусы и на вирусы полиомиелита при наличии вялых парезов (двукратно с интервалом 12–24 ч) у детей до 15 лет, серологическое исследование крови и ликвора 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 магнитно-резонансной томографии (МРТ) спинного мозга (в зависимости от уровня поражения) [34]. Следует обратить внимание на встречаемость полиомиелита, причем как ассоциированного с вакцинацией (в 2013 г. зарегистрировано в РФ 6 случаев, в 2014 г. — 5 случаев, в 2015 г. — 0), так и вызванного вакцинородственными штаммами вируса полиомиелита [1, 2].

Перспективным является совершенствование этиотропной терапии, тактики реабилитации детей-реконвалесцентов и разработка технологии неинвазивного мониторинга реабилитационного процесса [1, 35]. Реабилитация больных с двигательными нарушениями — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как именно патология движения считается основной причиной инвалидизации, значительно снижающей качество жизни больных [36]. Сложность восстановления двигательной 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 мес 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 [35, 37]. В НИИДИ с 2013 г. для восстановительного лечения

детей с двигательными нарушениями различного генеза успешно используется нейрореабилитационный аппарат «MotionMaker», т.е. роботизированная механотерапия [37]. Всем пациентам проводилось стандартизированное восстановительное лечение (медикаментозная терапия, физиотерапия, ЛФК, массаж) с включением занятий на нейрореабилитационном роботе «Motion Maker». Пациенты получали от 1 до 3 курсов терапии с интервалом 3–5 мес по 7–15 процедур на курс, длительность одного сеанса составила от 1 ч до 1,5 ч 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 полиневропатиями и острым миелитом.

Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами

Особую настороженность вызывают в настоящее время инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, поскольку они занимают до 23% в этиологической структуре нейроинфекций [1, 38]. Среди этих инфекций у детей до 82% занимает иксодовый клещевой боррелиоз, до 13% — клещевой вирусный энцефалит, 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 2015 г. заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом составляла 1,58 на 100 000 населения, среди детей до 17 лет — 1,07 на 100 000 детей до 17 лет, а по Санкт-Петербургу — 1,29 и 0,44 соответственно, тогда как заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом в РФ — 5,05 на 100 000 среди населения в целом и 2,64 на 100 000 детей до 17 лет, а в Санкт-Петербурге — 6,57 и 7,24 соответственно [2]. Высокая заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом имеет место на Дальнем Востоке, в Красноярском крае, Екатеринбурге, на Алтае, в Томске, Перми. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом преобладает в Северо-Западном и Центральном регионах [1, 38]. Частота нейроборрелиоза у детей в период диссеминации иксодового клещевого боррелиоза составила 32%, причем в структуре до 42% заняли цефалгии, до 29% — синдром Баннварта. Анализ случаев хронических форм клещевого боррелиоза, наблюдавшихся в клинике 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%), полирадикулонейропатии (34,2%),

эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), цереброваскулярные нарушения (8,7%). Последние при клещевом боррелиозе 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, отмечена персистенция боррелий в эндотелии сосудов, с чем связана хронизация заболевания и необходимость длительной антибактериальной терапии [1, 38].

Авторами разработана и на протяжении 11 лет применяется двухэтапная тактика антибактериального лечения детей с иксодовым клещевым боррелиозом: на первом этапе применяются цефалоспорины 3-го поколения (внутримышечно цефтриаксон, 10–14 дней), после окончания курса вводятся пенициллины пролонгированного действия (ретарпен, экстенциллин) 1 раз в 2 нед длительностью 3–9 мес в зависимости от особенностей течения и органности поражения с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции [17]. В связи с социальной значимостью с 2011 г. в РФ введена химиопрофилактика клещевого боррелиоза, которая проводится при укусе инфицированным клещом [1].

Ежегодно в клинику нейроинфекций на лечение поступают от 10 до 20 детей с клещевым вирусным энцефалитом. Заболевание у 75% детей протекает в виде менингоэнцефалита, реже (25%) — полиоэнцефаломиелита с развитием вялых парезов мышц шеи и плечевого пояса. Хроническое течение клещевого вирусного энцефалита характеризуется развитием синдрома эпилепсии Кожевникова (у 65% детей), гиперкинетической формы (у 25%), прогрессирующего полиоэнцефаломиелита или амиотрофической формы (у 10%). Следует отметить, что в настоящее время актуально внедрение в практику классификации заболевания в соответствии с МКБ 10, согласно которой регистрируются клещевой вирусный энцефалит (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 лечебно-профилактических учреждениях раннего противовирусного лечения (рекомбинантные интерфероны, индукторы интерферонов, нуклеозиды и их аналоги) и отказ от введения противоклещевого иммуноглобулина ввиду его низкой эффективности, потенциального риска инфекций, передаваемых парентеральным путем [39].

В НИИДИ с 2003 г. ни с лечебной, ни с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин не применяется [1, 39]. Разработана двухэтапная тактика противовирусного лечения, включающая применение рекомбинантного интерферона (виферон

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, коррекции дефицита клеточного Th1 иммунного ответа и поддержания противовирусного иммунитета в период ранней реконвалесценции после основного курса этиотропной терапии рекомендуется назначение противовирусного препарата — анаферона детского, причем при лихорадочной форме в течение 1 мес, при менингеальной форме — в течение 3 мес, при очаговых и хронических формах — до полугода. Сроки назначения определяются средними сроками персистенции вируса клещевого энцефалита 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 нуля летальность [1]. В НИИДИ с 2003 г. не было ни одного летального исхода от клещевого вирусного энцефалита. Актуально также внедрение в широкую практику химиопрофилактики клещевого энцефалита, которую необходимо проводить как можно раньше от момента укуса клеща. В НИИДИ в 2003 г. была отработана и внедрена в практику тактика неспецифической химиопрофилактики заболевания, предполагающая при укусе клеща, инфицированного вирусом клещевого энцефалита, применение противовирусного препарата — анаферона детского в течение 21 дня [1]. Перспективным принято считать широкое внедрение в практику специфической профилактики клещевого вирусного энцефалита, введение вакцинации в Национальный календарь прививок [1, 40].

Заключение

Таким образом, опыт НИИДИ свидетельствует о сохраняющейся актуальности нейроинфекций у детей ввиду тяжести социальных последствий. Причинно-следственная связь между инфекционным фактором и заболеванием нервной системы у детей является ключевой в формировании особенностей течения и исходов заболевания и тенденций развития проблемы. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основные пути решения которых — непрерывный клиничко-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. Бесспорно, что опыт НИИДИ в ведении детей

с нейроинфекциями является определяющим в формировании региональной политики. В перспективе социально-значимо широкое внедрение в практику специфической вакцинопрофилактики актуальных нейроинфекций, что в настоящее время уже не миф, а реальность.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Нейроинфекции у детей. Под ред. проф. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио 2015; 856. (Neuroinfections in children. Editor N.V. Skripchenko St.Petersburg: Taktik-Studio, 2015; 856.)
2. Форма 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях», 2015; <http://rospotrebnadzor.ru>) (Form 1 of Rosпотrebnadzor «Data on infectious and parasitic diseases», 2015; <http://rospotrebnadzor.ru>)
3. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио 2015; 840. (Skripchenko N.V., Vilnits A.A. Meningococcal infection in children. Guidelines for physicians. St.Petersburg: Taktik-Studio, 2015; 840.)
4. 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. СПб, 2013; 2: 15–20. (Koroleva I.S., Beloshitsky G.V., Koroleva M.A. Meningococcal infection and bacterial purulent meningitis in the Russian Federation: ten-year epidemiological surveillance. Epidemiological and infectious diseases. Urgent issues. St.Petersburg 2013; 2: 15–20.)
5. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М: Медицина, 2003; 320. (Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial meningitis in children. Moscow: Meditsina, 2003; 320.)
6. Kjelgaard-Hansen M., Winberg 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: 477–485.
7. Marshall J., Foster D., Vincent J. et al. Diagnostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. J Infect Dis 2004; 190: 527–534.
8. Mitaka C., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber columns hemoperfusion therapy for septic shock. Shock 2011; 36: 4: 332–338.
9. 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: 50–57. (Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Serednyakov K.V., Baindurashvili A.G. Experience of selective lipopolysaccharide adsorption administration in complex therapy of meningococcal sepsis in children (clinical surveillance). Meditsina ehkstreml'nykh situatsij 2015; 3: 50–57.)
10. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И. Гузевой. Вып. 1. М.: ООО «МК», 2014; 7–48. (Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of bacterial purulent meningitis in children. Children's neurology. Clinical guidelines. Editor V.I. Guzeva. Issue 1. Moscow: Co, Ltd «MK», 2014; 7–48.)
11. Алексеева Л.А., Мазаева Е.М., Скрипченко Н.В. и др. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. Журн инфектол 2014; 1: 54–60. (Alekseeva L.A., Mazaeva E.M., Skripchenko N.V. et al. Cytokines in cerebrospinal fluid in the case of meningitis in children. Zhurn Infektol 2014; 1: 54–60.)
12. Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2010; 22. (Egorova E.S. Clinical and laboratory characteristics of vasculitis in children with neuroinfections. Avtoref. diss. ... k.m.n. St.Petersburg, 2010; 22.)
13. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы. Журн неврол психиатр 2012; 112: 4: 83–88. (Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Factors of immune protection in cerebrospinal fluid in viral infections of central nervous system. Zhurn nevrolog psikiatr 2012; 112: 4: 83–88.)
14. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Цитокиноterapia бактериальных гнойных менингитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2011; 4: 39–48. (Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. et al. Cytokine therapy of bacterial purulent meningitis in children. Nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta 2011; 4: 39–48.)
15. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Журн инфектол 2010; 1: 7–18. (Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infectious vasculitis: the role in organ pathology. Zhurn Infektol 2010; 1: 7–18.)
16. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Вильниц А.А. и др. Неотложные состояния при нейроинфекциях. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: Тактик-Студио 2015; 145–167. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Vilnits A.A. et al. Urgent conditions in the case of neuroinfections. Neuroinfections in children. Editor N.V. Skripchenko. St.Petersburg: Taktik-Studio, 2015; 145–167.)
17. 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: 12–20. (Savinova T.A., Sidorenko S.V., Budanov S.V., Grudinina S.A. Dynamics of beta-lactame antibiotic resistance distribution among *Streptococcus pneumoniae*, clinical value of the results. Antibiotiki i khimioterapiya 2010; 1–2: 12–20.)
18. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб, 2012; 43. (Ivanova G.P. Leukoencephalitis in children (differential and diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects). Avtoref. diss. ... d.m.n. St.Petersburg, 2012; 43.)
19. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М: Медицина, 2004; 416. (Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. Guidelines for physicians. M: Meditsina, 2004; 416.)
20. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. Журн Инфектол 2009; 1: 4: 36–43. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N. Modern features of varicella zoster virus encephalitis in children. Zhurn Infektol 2009; 1: 4: 36–43.)

- Ivanova G.P., Komantsev V.N. Current features of varicella encephalitis in children. *ZHurn Infektol* 2009; 1: 4: 36–43.)
21. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб., 2013; 22. (Skripchenko E.Yu. Neurologic complications and prognosis on the development of varicella in children. Avtoref. diss. ... k.m.n. St.Petersburg, 2013; 22.)
22. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диссеминированных энцефаломиелитов у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Под редакцией В.И. Гузевой. Выпуск 2. Москва: ООО «МК», 2014; 121–153. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu. Clinical guidelines on the diagnostics and treatment of disseminated encephalomyelitis in children. Children's neurology. Clinical guidelines. Editor V.I. Guzeva. Issue 2. Moscow: Co, Ltd «МК», 2014; 121–153.)
23. Скрипченко Е.Ю. Лечение детей с неврологическими осложнениями ветряной оспы. Лечение и профилактика 2013; 4: 8: 35–43. (Skripchenko E.Yu. Treatment of children with neurological complications of varicella. Lechenie i profilaktika 2013; 4: 8: 35–43.)
24. Fujimoto H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2013; 42: 1: 33–40.
25. 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: 45–51. (Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Kharit S.M. Comparative evaluation of safety and efficiency of different Russia-made and foreign-produced vaccines in children with neurological and genetic pathology. *Infektsionnye bolezni* 2014; 3: 45–51.)
26. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции. СПб, 2012; 432. (Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enteroviral infections. St.Petersburg, 2012; 432.)
27. Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Команцев В.Н. Этиология и эпидемиология серозных менингитов у детей. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена 2013; 3: 48–52. (Skripchenko N.V., Matyunina N.V., Komantsev V.N. Etiology and epidemiology of serous meningitis in children. Medical alphabet. *Ehpidemiologiya i gigiena* 2013; 3: 48–52.)
28. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В. Нейрофизиология серозных менингитов. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 6: 29–33. (Voytenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Matyunina N.V. Neurophysiology of serous meningitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 6: 29–33.)
29. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Клишкин А.В. Характер нарушений по центральному моторным путям у пациентов, перенесших серозный менингит. Журн Инфектол 2014; 1: 19–23. (Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Matyunina N.V., Klimkin A.V. Character of disorders along central motor pathways in patients after serous meningitis. *ZHurn Infektol* 2014; 1: 19–23.)
30. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. Руководство для врачей. М: Медицина, 2006; 560. (Skripchenko N.V., Komantsev V.N. Infection diseases of peripheral nervous system in children. Moscow: Meditsina, 2006; 567.)
31. Патент № 2295281 Российская Федерация. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей. Заявл. 20.03.2007; 9 с. (Patent № 2295281 of the Russian Federation. Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Savina M.V., Ivanova G.P. Method of evaluation of severity of CNS infectious involvement in children. Application 20.03.2007; 9.)
32. Приказ МЗ РФ № 56 от 24.02.1997 г. «О введении регистрации острых вялых параличей»; <https://www.lawmix.ru/med/15768> (Order of Ministry of Health RF № 56 dated on 24.02.1997 «Introduction of registration of acute flaccid paralysis»; <https://www.lawmix.ru/med/15768>)
33. Войтенков В.Б., Вильниц А.А., Клишкин А.В., Скрипченко Н.В., Конев А.И., Иванова Г.П. Клинические и нейрофизиологические особенности полиневропатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями. Медицина экстремальных ситуаций 2015; 2: 33–37. (Voytenkov V.B., Vilnits A.A., Klimkin A.V., Skripchenko N.V., Konev A.I., Ivanova G.P. Clinical and neurophysiological features of polyneuropathy of critical conditions in children with infectious diseases. *Meditsina ehkstremaal'nykh situatsij* 2015; 2: 33–37.)
34. Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Вильниц А.А. и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы Журн Инфектол 2014; 2: 25–31. (Govorova L.V., Alekseeva L.A., Vilnits A.A. et al. Influence of cortisol and somatotrophic hormone over oxidative stress development in children in the case of critical conditions of infectious nature. *Zhurn Infektol* 2014; 2: 25–31.)
35. Скрипченко Н.В., Дьяконова Е.Н., Гузева В.И. Клинические рекомендации по диагностике и профилактике полиомиелита у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Под редакцией В.И. Гузевой. Выпуск 2. М: ООО «МК», 2014; 281–304. (Skripchenko N.V., Dyakonova E.N., Guzeva V.I. Clinical guidelines on diagnostics and prevention of poliomyelitis in children. Children's neurology. Clinical guidelines. Editor V.I. Guzeva. Issue 2. Moscow: Co, Ltd «МК», 2014; 281–304.)
36. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; 4: 78–85. (Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Neuroplasticity: patophysiological aspects and opportunities of therapeutic modulation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2009; 4: 78–85.)
37. 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: 41–48. (Skripchenko N.V., Pronina E.V., Lepikhina T.S. et al. Medical rehabilitation of children-reconvalescent with infectious diseases in the frame of international classification of functioning, limitation of vital activity and health. *Pediatr* 2015; 3: 41–48.)
38. 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: 22–27. (Lobzin Yu.V., Ivanova M.V., Skripchenko N.V. et al. Experience of robotized mechanotherapy administration in rehabilitation of children with movement disorders of various genesis. *Meditsina ehkstremaal'nykh situatsij* 2015; 1: 22–27.)
39. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клешневые инфекции у детей. М: Медицина, 2008; 422. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-borne infections in children. Moscow: Meditsina, 2008; 422.)
40. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Выпуск 1. Клинические рекомендации. Под ред. Гузевой В.И., Москва: ООО «МК» 2014; 229–265. (Ivanova G.P., Skripchenko N.V. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of viral encephalitis. Children's neurology. Editor Guzeva V.I. Moscow: Co, Ltd «МК» 2014; 229–265.)

Поступила 03.03.16