

На правах рукописи

Ревергук Евгения Алексеевна

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В
ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ У ДЕТЕЙ С
ВИРУСНЫМИ И БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Карпов Сергей Михайлович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Заводнова Ольга Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Быкова Ольга Владимировна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно – практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», научно-исследовательский отдел, заведующая

доктор медицинских наук, доцент

Баранова Наталия Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «_____» _____ 20__ года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время изучение проблемы развития энцефалитов (ЭФ) и менингоэнцефалитов (МЭФ) у детей остается актуальной ввиду повсеместной распространенности, тяжести течения, развития патоневрологической симптоматики и осложнений, увеличения частоты случаев сочетанных форм заболевания (микст-инфекций), растущей антибиотикорезистентности, низкого уровня применения специфической вакцинопрофилактики, частоты остаточных проявлений, сохранения высокого уровня инвалидизации и летальности [Скрипченко Н.В. и соавт., 2015, 2017; Tunkel A.R., 2008; Solomon T., 2012; Pillai S.C., 2015].

Частота случаев заболеваемости вирусными энцефалитами/менингоэнцефалитами (ВЭФ/МЭФ) и бактериальными гнойными менингоэнцефалитами (БГМЭФ) у детей в России неизвестна, так как официально регистрируются только случаи клещевого вирусного энцефалита (0,83 на 100 тыс. детей до 17 лет в 2017 г.) и случаи менингококковой инфекции (2,12 на 100 тыс. детей до 17 лет в 2017 г.). Это не позволяет создать реестр заболеваемости ЭФ/МЭФ, оценить тяжесть данной патологии, которая оказывает значительное влияние на качество жизни детей [Скрипченко Н.В. и соавт., 2017].

Масштабы повреждения нейрональных структур головного мозга при ЭФ/МЭФ зависят не только от степени инвазивности, прединфекционности и повреждения сосудистого русла возбудителем, но и степени проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), иммунной активности микроглии и макроглии (в особенности астроцитов) у конкретного пациента [Железникова Г.Ф., 2012; Скрипченко Н.В. и соавт., 2017; Falsig J., 2008; Mariani M., 2009].

Любое нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается активной продукцией нейротрофинов (НТ), или нейроспецифических белков (НСБ) [Гомазков О.А., 2011; Lucas S., 2006; Yang M., 2007]. Фактор роста нервов (ФРН, nerve growth factor, NGF) является наиболее изученным представителем НСБ, необходимых для нормального роста, созревания, а

также поддержания жизнедеятельности как нейронов центральной, так и периферической нервной системы [Гомазков О.А., 2011; Моргун А.В., 2013; MacIntire, Guy K., 2008; Skaper, Stephen D., 2012].

Доказана возможность использования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с целью этиологической диагностики заболевания, уточнения патогенетических аспектов, с дифференциально-диагностической целью, с целью оценки эффективности терапии [Макаров А.Ю., 2006, 2009; Харченко Е.П., с/а, 2007; Lucas S., 2006; Yang M., 2007].

В этой связи исследование содержания ФРН в ЦСЖ и крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) у детей с ВЭФ/ВМЭФ и БГМЭФ необходимо для определения степени нейронального повреждения головного мозга, определения характера течения и прогноза заболевания, выбора оптимальной терапии.

Цель исследования: оценить диагностическую и прогностическую значимость активности фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и крови у детей, больных вирусным и бактериальным энцефалитом/менингоэнцефалитом.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологическую структуру вирусных и бактериальных энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей.
2. Охарактеризовать ведущие неврологические нарушения в остром периоде у детей с вирусным и бактериальным энцефалитом/менингоэнцефалитом.
3. Проанализировать влияние этиологического фактора у детей с энцефалитом/менингоэнцефалитом на уровень фактора роста нервов в ликворе и крови.
4. Установить взаимосвязь неврологических проявлений с динамикой уровня фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и крови больных при благоприятном и неблагоприятном течении энцефалита/менингоэнцефалита.

Научная новизна.

Впервые в динамике проведен анализ ликвора и крови на содержание фактора роста нервов у детей с энцефалитами/менингоэнцефалитами.

Установлена связь между уровнем активности фактора роста нервов в ликворе/крови и этиологией, а также характером течения у больных детей с энцефалитом/менингоэнцефалитом.

Впервые продемонстрирована диагностическая и прогностическая роль фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и крови при энцефалите/менингоэнцефалите у детей.

Впервые получены данные по уровню фактора роста нервов в ликворе и крови у здоровых детей в разных возрастных группах.

Практическая значимость исследования. Результаты, полученные в ходе исследования активности фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и крови у пациентов с энцефалитами/менингоэнцефалитами, позволяют усовершенствовать диагностическую тактику (диагностировать различные варианты течения энцефалитов), проводить своевременную коррекцию терапии, что способствует улучшению исходов заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина у детей с вирусными и бактериальными энцефалитами/менингоэнцефалитами характеризовалась полиморфностью симптоматики с доминированием мозжечковой и пирамидной недостаточности.

2. При вирусных и бактериальных энцефалитах/менингоэнцефалитах у детей в острый период заболевания меняется уровень содержания фактора роста нервов в ликворе и крови, что позволяет прогнозировать течение и исход заболевания.

3. Существует зависимость между уровнем активности фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости/крови с этиологическим фактором заболевания, возрастом больного и исходом энцефалита/менингоэнцефалита.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены в практику работы Психоневрологического отделения ГБУЗ СК Краевой детской клинической больницы, 2-го Детского диагностического отделения ГБУЗ СК Краевой специализированной клинической инфекционной больницы г. Ставрополя. Основные положения работы используются в педагогической, научной деятельности кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на заседании краевого общества неврологов (2016), на краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием (2016, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции неврологов (Санкт-Петербург, 2016), на 3-ем Конгрессе Европейской академии неврологии (EAN) (Амстердам, Нидерланды, 2017).

Материалы диссертации представлены и рекомендованы к защите на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №3 от 15.05.2020 г.)

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и включает в себя введение, аналитический обзор литературы, посвященной изучаемой проблеме, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы.

Диссертация содержит 29 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 214 источников: 106 отечественных, 108 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клиническое, неврологическое и инструментальное обследование 94 больных (n=94) в возрасте от 2 месяцев до 16 лет на базе 2-го Детского диагностического отделения ГБУЗ СК «Краевой специализированной клинической инфекционной больницы» г. Ставрополя, кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ за период 2013-2017 гг., с подтвержденными случаями вирусного энцефалита/менингоэнцефалита (ВЭФ/ВМЭФ) и бактериального гнойного менингоэнцефалита (БГМЭФ).

Критериями включения в исследование являлось: мальчики и девочки; возраст больных от 2 месяцев до 16 лет; острое течение воспалительного заболевания головного мозга вирусной и бактериальной этиологии; больные со средне-тяжелым и тяжелым состоянием при поступлении в клинику (Оценка тяжести состояния неврологических больных по К.С. Невмержицкой с соавторами, 2017).

Критерии исключения: возраст больных менее 2 месяцев и старше 16 лет; хроническое течение воспалительного заболевания головного мозга; аутоиммунный характер поражения и поствакцинальные осложнения; наличие соматической патологии, эпилептических приступов, нейропсихических заболеваний; наличие в анамнезе перенесенной ранее нейроинфекции.

Клинико-диагностическое обследование проведено в двух группах (табл.1): I - вирусные энцефалиты/менингоэнцефалиты (n=66 (70%) больных),

II - бактериальные гнойные менингоэнцефалиты (n=28 (30%) больных).

Все пациенты, находившиеся под наблюдением, были распределены на 5 групп по возрастным показателям (табл.1): 1) дети до 1 года; 2) от 1 до 3 лет; 3) от 3 лет 1 мес до 7 лет; 4) от 8 до 12 лет; 5) от 13 до 16 лет.

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и этиологии возникновения вирусного энцефалита/менингоэнцефалита и бактериального гнойного менингоэнцефалита (количество больных в % от общего числа пациентов, n=94)

Этиология ЭФ/МЭФ	Пол		<до года	1-3 лет	3г1мес- 7 лет	8лет- 12лет	13лет- 16лет	Итого
	м	ж						
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Герпес-вирусы: 1)ВПГ 1,2	5 (5,3%)	1 (1,06%)	-	-	1 (1,06%)	4 (4,2%)	1 (1,06%)	6 (6,4%)
2)ВВЗ 3	4 (4,2%)	2 (2,1%)	-	2 (2,1%)	3 (3,2%)	1 (1,06%)	-	6 (6,4%)
3)ВПГ 1,2+ ЦМВ 5	7 (7,4%)	7 (7,4%)	6 (6,4%)	8 (8,5%)	-	-	-	14 (14,8%)
Энтеро- вирусы	16 (17%)	12 (12,7%)	1 (1,06%)	4 (4,2%)	13 (13,8%)	7 (7,4%)	3 (3,2%)	28 (29,7%)
Вирусно- бактериальный	2 (2,1%)	-	-	1 (1,06%)	1 (1,06%)	-	-	2 (2,1%)
Вирусный неуточненный	6 (6,4%)	4 (4,2%)	-	4 (4,2%)	3 (3,2%)	2 (2,1%)	1 (1,06%)	10 (10,6%)
Вирусные всего	40 (42,5%)	26 (27,6%)	7 (7,4%)	19 (20,2%)	21 (22,3%)	14 (14,8%)	5 (5,3%)	66 (70%)
Гемофильная палочка	5 (5,3%)	4 (4,2%)	4 (4,2%)	4 (4,2%)	-	1 (1,06%)	-	9 (9,6%)
Пневмококк	1 (1,06%)	3 (3,2%)	2 (2,1%)	2 (2,1%)	-	-	-	4 (4,2%)
Бета-гемолити- ческий стрептококк	2 (2,1%)	-	-	2 (2,1%)	-	-	-	2 (2,1%)
Гнойный неуточненный	7 (7,4%)	6 (6,4%)	6 (6,4%)	2 (2,1%)	3 (3,2%)	1 (1,06%)	1 (1,06%)	13 (13,8%)
Гнойные всего	15 (16%)	13 (13,8%)	12 (12,7%)	10 (10,6%)	3 (3,2%)	2 (2,1%)	1 (1,06%)	28 (30%)
Итого	55 (58,5%)	39 (41,5%)	19 (20,2%)	29 (30,8%)	24 (25,5%)	16 (17,1%)	6 (6,4%)	94 (100%)

В структуре вирусных ЭФ/МЭФ (n=66) самой многочисленной была группа детей в возрасте от 3 лет 1 месяца до 7 лет – 21 (22,3%) случай, превалируя при энтеровирусной (ЭВ) этиологии – 13 (13,8%). ЭФ и МЭФ, вызванные вирусом простого герпеса 1,2 типа (ВПГ 1,2) наблюдались чаще у детей от 8 до 12 лет – 4 (4,2%) случая. ЭФ/МЭФ смешанной герпесвирусной (ГВ) этиологии - у детей до года в 6 (6,4%), в группе от 1 до 3 лет – в 8 (8,5%) случаях. В I группе больных статистически значимы гендорные различия: отмечено превалирование мальчиков – 40 (42,5%) больных.

В структуре БГМЭФ (n=28) преобладающей была группа детей до года - 12 (12,7%) случаев. МЭФ, вызванный гемофильной палочкой типа b (Hib) наблюдался в группах до года – в 4 (4,2%), и у детей от 1 до 3 лет – в 4 (4,2%) случаях. Аналогичная ситуация при пневмококковом (ПМ) МЭФ: в группе до года – 2 (2,1%), от 1 до 3 лет – 2 (2,1%) случая, соответственно. Бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) был отмечен у 2 (2,1%) больных в возрасте от 1 до 3 лет. У II группы больных наблюдалось незначительное преобладание мальчиков - 15 (16%) случаев.

Всем пациентам проведено клинико-диагностическое обследование, включающее сбор анамнестических данных (включая оценку акушерско-гинекологического, соматического анамнеза матерей больных), осмотр педиатра, инфекциониста, невролога, окулиста. Лабораторное исследование в динамике заболевания (клинический анализ крови, ликвора, мочи, биохимическое исследование крови, копрологическое исследование, бактериологическое исследование крови, ликвора, мочи, кала, отделяемого из глаз, носа, зева). Для установления этиологии заболевания проводили исследования сыворотки крови и ЦСЖ молекулярно-генетическими (ПЦР) и серологическими (ИФА, РТГА, РЛА) методами. Выполнены нейровизуализационные исследования: Магнитнорезонансная томография (МРТ), Компьютерная томография (КТ) - как дополнительный метод диагностики. С прогностической целью исследовался уровень содержания ФРН в ЦСЖ и сыворотке крови методом ИФА у детей с установленным

этиологическим возбудителем ЭФ/МЭФ (n=67) в динамике инфекционного процесса: в дебюте, в острый период и период ранней реконвалесценции. В нашем исследовании для определения концентрации ФРН в ЦСЖ и сыворотке крови применяли несколько иммуноферментных наборов (NGF ELISA – 96 определений) фирмы RayBiotech (производство Китай), в которых использовался «сэндвич»-метод ИФА, в соответствии с инструкциями производителя. Минимальная определяемая концентрация 5,7 пг/мл.

Контрольную группу сравнения иммунохимических показателей составили 50 детей в 5 возрастных группах. Все дети родились от женщин с благоприятным течением беременности и родов. Период ранней адаптации протекал без осложнений. На учете у специалистов не состояли. Дети этой группы не имели маркеров внутриутробных инфекций (антител класса Ig M и Ig G к ВПГ -1,2 типа, ЦМВ), клинических и лабораторных признаков стафилококковой и стрептококковой инфекции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладной программы IBM SPSS Statistics Base 20.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости различий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что чаще всего ЭФ и МЭФ у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг. были вызваны вирусами – в 66 (70%) случаях, в 28 (30%) – бактериальными возбудителями (рис.1).

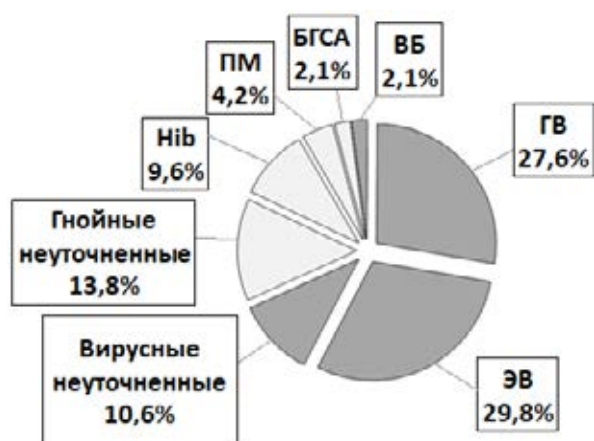


Рис. 1. Этиологическая структура энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг.

В этиологической структуре ЭФ/МЭФ (рис.1) по частоте встречаемости на 1 место выходят ЭВ - 28 (29,8%) случаев. Доля ГВ - 26 (27,6%) больных. БГМЭФ неуточненной этиологии - 13 (13,8%) случаев. ВЭФ/ВМЭФ неуточненной этиологии на 4 месте – 10 (10,6%) пациентов. Затем МЭФ, вызванные Нiв – 9 (9,6%) больных. ПМ МЭФ - у 4 (4,2%) пациентов. БГСА был отмечен в 2 (2,1%) случаях. Сочетанная вирусно-бактериальная (ВБ) этиология наблюдалась у 2 (2,1%) больных в следующих вариантах: ВПГ 1,2 + ЦМВ + золотистый стафилококк (1,1%) и ВПГ 1,2 + ПМ (1,1%) (рис.1).

Проведенный нами анализ позволил отметить 2 варианта течения заболевания: - *благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением* (при ВЭФ/ВМЭФ – 39 (59,1%) случаев; при БГМЭФ – 20 (71,4%) случаев);

- *неблагоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося формированием и сохранением неврологического дефицита* (при вирусной этиологии заболевания – более 21 суток: в 27 (40,9%) случаях; при бактериальной этиологии – более 30 суток: в 8 (28,6%) случаях).

Клинические особенности вирусных энцефалитов/менингоэнцефалитов.

Энтеровирусные ЭФ/МЭФ. В дебюте заболевания у большинства – 19 больных (28,8%) фебрильная температура от 2 до 6 дней, катаральный синдром у 8 (12,1%), гастроинтестинальный синдром у 5 (7,6%) больных. Рвота в дебюте отмечена в 23 (34,8%) случаях, причем многократная рвота –

у 12 (18,2%) пациентов. Также в дебюте головная боль – в 15 (22,7%) случаях. В динамике на 2-3-ий день заболевания (д.з.) - мелкопятнистая сыпь на туловище и конечностях (1,5%); на ладонях, стопах и слизистой полости рта (энантема) - в 2 (3%) случаях. На 3-4-ый д.з. появление менингознаков у 17 (25,8%), судорожного синдрома - у 3 (4,5%) пациентов. В единичных случаях в острый период заболевания наблюдались осложнения в виде: отека головного мозга (1,5%), гидроцефалии (1,5%). Появление двигательных нарушений на 3-7-ой д.з. в виде: гемипареза у 7 (10,6%), тетрапареза у 2 (3%), нижнего парапареза у 3 (4,5%) больных. Мозжечковые нарушения - на 3-4-ый д.з. в 20 (30,3%) случаях на протяжении $23,5 \pm 2,23$ дней. Глазодвигательные нарушения – также на 3-4-ый д.з. в 4 (6,1%) случаях – $14,5 \pm 1,71$ дней. Нейропатия VII пары черепных нервов (ЧН) по центральному типу у 4 (6,1%) пациентов с 3 по 8 д.з., с сохранением симптоматики в течение $18,3 \pm 3,93$ дней. Нарушение поверхностной и глубокой чувствительности с выраженной болью в мышцах конечностей - у 2 (3%) с развитием энцефаломиелополирадикулоневрита (ЭФМПРН) – на протяжении $27,3 \pm 2,37$ суток. В динамике отмечено развитие гепатита в 8 (12,1%), миокардита в 5 (7,6%) случаях заболевания. Характерно сохранение неврологического дефицита в виде: гемипареза в 2 (3%), верхнего монопареза в 3 (4,5%) и нижнего парапареза в 2 (3%) случаях; атактического синдрома в 7 (10,6%), прозопопареза в 1 (1,5%) случаях.

ЭФ/МЭФ, вызванный ВПГ 1, 2 типа. Дебют заболевания у 4 (6,1%) больных протекал с повышения температуры выше 38°C от 2 до 6 дней, также отмечалась рвота и выраженная головная боль в 5 (7,6%) случаях. У 2 (3%) больных - везикулярная сыпь на губах, на груди в первый д.з. В более ранние сроки нарушение сознания (на 2-3-ий д.з.) в 5 (7,6%) случаях, а также развитие судорожного синдрома у 2 (3%) больных. Появление менингеальных знаков в динамике на 3-4-ый д.з. у всех 6 (9,1%) больных. Стойкая менингеальная симптоматика наблюдалась у всех 6 (9,1%) пациентов в течение $10,2 \pm 1,33$ дней. В единичных случаях в острый период

заболевания осложнения в виде: гидроцефалии (1,5%), развития ишемического инсульта (1,5%), кардиопатии (1,5%). Пирамидные нарушения на 3-7 д.з. в виде гемипареза в 4 (6,1%) случаях. Также характерным являлось нарушение высших психических функций (ВПФ) с нарушением речи у 4 (6,1%) больных, нарушением зрения – в 1 (1,5%) случае. Нейропатия VII пары ЧН по центральному типу - с 3 по 8 д.з. у 2 (3%) больных. Сохранение неврологического дефицита в виде: нарушения речи (1,5%), нарушения зрения (1,5%).

ЭФ/МЭФ, вызванный ВВЗ 3 типа. В дебюте заболевания у всех 6 (9,1%) больных папулезно-везикулярные элементы на всем теле, повторные высыпания на 7-ой д.з. в половине случаев – у 3 (4,5%) больных. В динамике на 4-5-ый д.з. отмечена рвота у 4 (6,1%) больных, на 5-7-ой д.з. – субфебрильная температура в 4 (6,1%), появление менингознаков – в 3 (4,5%) случаях. В единичных случаях в острый период заболевания осложнения в виде: отека головного мозга (1,5%), гидроцефалии (1,5%), кардиопатии - у 2 (3%) больных. ЭФ/МЭФ, вызванный ВВЗ 3 типа протекал во всех 6 (9,1%) случаях как церебеллит. Сохранение мозжечковой недостаточности $25,5 \pm 2,89$ дней. Тремор конечностей и подбородка отмечен в половине случаев - у 3 (4,5%) больных на протяжении $20,3 \pm 1,25$ суток. Сохранение неврологического дефицита в виде: атактического синдрома в единичном случае (1,5%).

Смешанный герпесвирусный ЭФ/МЭФ (ВПГ 1,2 типа+ЦМВ 5 типа).

В дебюте у большинства – 9 (13,6%) больных фебрильная температура от 2 до 6 дней, сменяющаяся на длительный субфебрилитет – в течение $7,5 \pm 2,38$ дней. Также отмечен длительный катаральный синдром в 5 (7,6%) случаях на протяжении $9,67 \pm 2,18$ дней. В динамике заболевания продолжительная головная боль со 2 по 7-ой д.з. в 12 (18,2%) случаях в течение $15,5 \pm 1,69$ дней. На 2-3-ий д.з. появление менингознаков у 5 (7,6%) больных. На 3-5-ый д.з. – нарушение сознания у 10 (15,1%) пациентов, причем разная степень выраженности нарушения сознания (от оглушения до

комы) – в 5 (7,6%) случаях в течение $4,67 \pm 0,96$ дней. Также появление судорожного синдрома на 3-5-ый д.з. - у 7 (10,6%) - $11,1 \pm 3,04$ дней. Продолжительный гастроинтестинальный синдром отмечен в 2 (3%) случаях в течение $7,8 \pm 0,58$ суток. Характерно развитие осложнений в острый период заболевания в виде: гидроцефалии в 6 (9,1%), отека головного мозга и церебральной комы I-II стадии в 3 (4,5%) случаях, кардиопатии у 5 (7,6%), развития геморрагического инсульта у 1 (1,5%) пациента. Появление двигательных нарушений на 3-6-ой д.з. в виде: гемипареза у 5 (7,6%), тетрапареза у 3 (4,5%) больных. На 3-4-ый д.з. были отмечены глазодвигательные нарушения у 4 (6,1%) больных, нейропатия VII пары ЧН по центральному типу - в 2 (3%), псевдобульбарные нарушения – в 5 (7,6%) случаях. В динамике заболевания развитие лимфаденопатии у 4 (6%), гепатита - у 6 (9,1%) пациентов. Характерно сохранение неврологического дефицита в виде: гемипареза в 5 (7,6%), тетрапареза в 3 (4,5%) случаях; сохранения судорожного синдрома - у 2 (3%), акинетико-ригидного синдрома у 2 (3%) больных.

Вирусно-бактериальный ЭФ/МЭФ. В дебюте у 2 (3%) больных катаральный синдром, наиболее продолжительная фебрильная температурная реакция – $4,25 \pm 2,29$ дней. В динамике появление головной боли на 2-3-ий д.з. на протяжении $16,4 \pm 0,41$ суток. На 3-4-ый д.з. – менингознаки в течение $13,25 \pm 2,7$ дней. Длительность сохранения нарушенного сознания у больных с моноинфекциями меньше, чем у больных с сочетанными инфекциями: так максимальная продолжительность при ВБ МЭФ - $11,33 \pm 4,7$ суток. Характерно развитие осложнений в острый период заболевания в виде: отека головного мозга в 2 (3%) случаях, с дислокационным синдромом и летальным исходом у 1 (1,5%) больного; гидроцефалии (1,5%); кардиопатии (3%). Появление двигательных нарушений с 3 по 5 д.з. в виде тетрапареза (1,5%) и нижнего парапареза (1,5%). Нарушение поверхностной и глубокой чувствительности с выраженной болью в мышцах конечностей – на 5-ый д.з. у 1 (1,5%) больного.

Сохранение неврологического дефицита в виде нижнего парапареза у 1 (1,5%) пациента с развитием ЭФМПРН.

Клинические особенности бактериальных гнойных менингоэнцефалитов.

При БГМЭФ дебют заболевания протекал в большинстве случаев с повышения температуры выше 38°C у 25 (89,3%) больных вне зависимости от этиологического возбудителя. Характерна продолжительная температурная реакция – от 15 до 24 дней. В первый д.з. рвота была отмечена у большинства пациентов – причем многократная в 20 (71,4%) случаях БГМЭФ. Головная боль в дебюте БГМЭФ - у 21 (75%) больного. Появление менингеального синдрома в первый д.з. являлось характерным для БГМЭФ - 21 (75%) случай.

МЭФ, вызванный Hib. В дебюте катаральный синдром у 4 (14,3%) больных. Рвота была многократной (от 5 до 8 раз в сутки), не приносящей облегчения - в 8 (28,6%) случаях – $5,1 \pm 0,44$ дней. Нарушение сознания регистрировалось со 2 по 5 д.з. у 6 (21,4%) больных. Характерно развитие осложнений в острый период заболевания в виде: отека головного мозга в 3 (10,7%) случаях; ИТШ – у 2 (7,1%); гидроцефалии – у 1 (3,6%) больного. Мозжечковые нарушения на 3-4-ый д.з. у 2 (7,1%) больных на протяжении $28,5 \pm 2,56$ суток. Нейропатия VII пары ЧН по периферическому типу - с 3 по 6 д.з. у 4 (14,3%) больных. Причем у 2 (7,1%) пациентов прозопопарез сочетался с вовлечением VIII пары ЧН. Характерно сохранение неврологического дефицита в виде: мозжечковых нарушений со стойким атактическим синдромом у 1 (3,6%), прозопопареза у 1 (3,6%) пациента, развития нейросенсорной тугоухости в 1 (3,6%) случае.

МЭФ, вызванный ПМ. Наиболее продолжительная фебрильная температурная реакция, сменяющаяся на длительный субфебрилитет – $22,5 \pm 0,96$ суток. Наиболее стойкий менингеальный синдром - $24,5 \pm 5,27$ суток. Нарушение сознания в более ранние сроки – у 3 (10,7%) больных на протяжении $4,2 \pm 0,65$ суток. Судорожный синдром на 2-3-ий д.з.– в течение $6,1 \pm 1,17$ дней. Характерно развитие осложнений в острый период

заболевания в виде: отека головного мозга в 2 (7,1%) случаях, с дислокационным синдромом и летальным исходом у 1 (3,6%) больного; гидроцефалии – у 1 (3,6%); вендрикулита – у 1 (3,6%); формирования абсцесса головного мозга – у 1 (3,6%); кардиопатии – у 2 (7,1%) пациентов. Появление двигательных нарушений с 3 по 5 д.з. в виде гемипареза у 2 (7,1%), нижнего парапареза с развитием в динамике тетрапареза у 1 (3,6%) больного. Глазодвигательные нарушения - с 4 по 7 д.з.: у 2 (7,1%) больных - $18,5 \pm 6,58$ суток. Характерно сохранение неврологического дефицита в виде: гемипареза у 1 (3,6%) больного, тетрапареза в сочетании с глазодвигательными нарушениями у 1 (3,6%) пациента.

МЭФ, вызванный БГСА. Нарушение сознания на 5-6-ой д.з. у 1 (3,6%) больного. Судорожный синдром на 5-6-ой д.з. у 2 (7,1%) больных. В единичном случае в острый период заболевания наблюдались осложнения в виде: отека головного мозга (3,6%). Развитие гемипареза у 1 (3,6%) больного на 6-ой д.з. Нейропатия VII пары ЧН по периферическому типу наблюдалась на 7-8-ой д.з. у 2 (7,1%) больных. В ранний восстановительный период, на момент выписки больного из стационара, неврологического дефицита отмечено не было.

Таким образом, ведущими неврологическими синдромами у больных с ЭФ/МЭФ в остром периоде являлись: мозжечковые нарушения (42,5%), пирамидные расстройства в виде гемипареза (21,3%), тетрапареза (8,5%), поражение VII (20,2%), VI (12,8%), III (11,7%) пар ЧН.

Рассмотрены данные исследований отечественных и европейских ученых по количественному определению уровня ФРН в сыворотке крови и ликворе в норме и при патологии. Единичные исследования указывают на возрастные различия концентрации ФРН в крови в норме [Красноруцкая О.Н., 2016; Соколова М.Г., 2014; Hochhaus F., 2001]. Имеющиеся незначительные результаты научных работ указывают средний возраст детей при изучении содержания ФРН, хотя, по нашему мнению, брать средний возраст исследуемых (от 2 месяцев до 18 лет) и среднее получившееся число

уровня ФРН, некорректно. Данные противоречивы, высокий уровень погрешности средней концентрации ФРН в сыворотке крови в норме.

В результате нашего исследования установлено, что у здоровых детей показатель ФРН в крови статистически выше ($p < 0,001$), чем в ликворе. Причем прослеживается прямая корреляционная связь с возрастным показателем: чем старше ребенок, тем выше уровень содержания ФРН в крови. Так, показатель ФРН в крови у детей контрольной группы в возрасте до года составил: $58,6 \pm 1,8$ пг/мл, от 1 до 3 лет: $91,6 \pm 4,25$ пг/мл, от 3 лет 1 месяца до 7 лет: $210 \pm 5,6$ пг/мл, от 8 до 12 лет: $227 \pm 4,86$ пг/мл, от 13 до 16 лет: $368 \pm 8,74$ пг/мл. Статистически значима разница уровня ФРН в крови между всеми возрастными группами ($p < 0,05$) здоровых детей. Концентрация ФРН в ликворе контрольной группы в возрасте до 3 лет не превышала 10 пг/мл, у детей старше 3 лет – до 17 пг/мл. Уровень ФРН в ЦСЖ здоровых детей не был связан с возрастом ($p > 0,1$).

Установлено статистически значимое повышение уровня ФРН в ликворе и крови у больных с вирусными ЭФ/МЭФ и с БГМЭФ в сравнении с контрольной группой/здоровыми детьми ($p < 0,001$). Показатели ФРН при вирусной этиологии ЭФ/МЭФ были статистически выше ($p < 0,05$) таковых при бактериальном процессе.

По результатам нашего исследования получено 2 варианта динамики концентрации ФРН в сыворотке крови и ЦСЖ у больных с вирусным ЭФ/МЭФ и больных с бактериальным гнойным МЭФ:

1. При благоприятном течении ЭФ/МЭФ: в остром периоде заболевания было отмечено максимальное повышение уровня ФРН в крови и ликворе вместе с повышением общего белка у больных с вирусным ЭФ/МЭФ и при БГМЭФ ($p < 0,001$). Причем значения ФРН в крови были статистически выше, чем в ЦСЖ ($p < 0,05$). Также, чем старше был ребенок, тем выше иммунная реакция и выше уровень ФРН в острый период.

Так, учитывая все 5 возрастные группы, изменения ФРН в сыворотке крови в острый период варьировали в следующих пределах (рис. 2):

- при вирусном ЭФ/МЭФ - от 208,5 до 720,8 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 186,2 до 320,7 пг/мл.

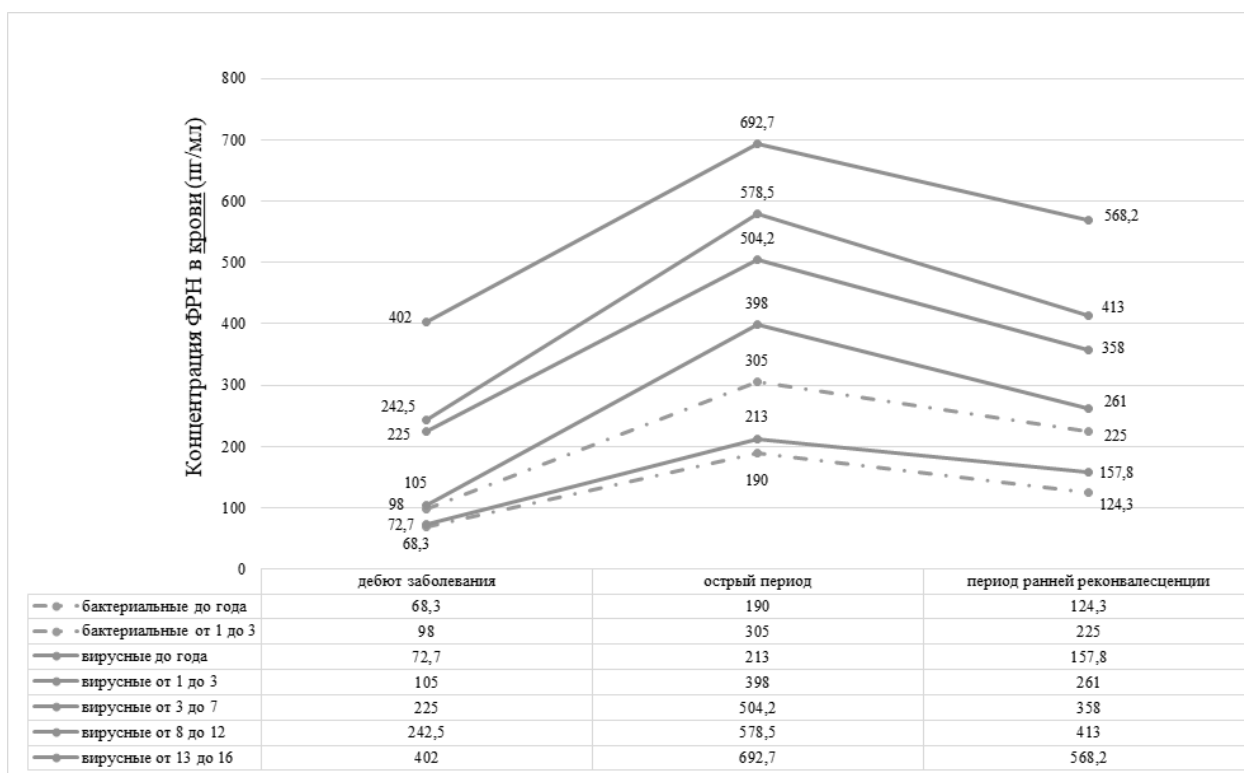


Рис. 2. Динамика концентрации ФРН в крови при благоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

Изменения ФРН в ЦСЖ в острый период (рис.3):

- при вирусном ЭФ/МЭФ – от 314,2 до 485 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 172,8 до 303,6 пг/мл.

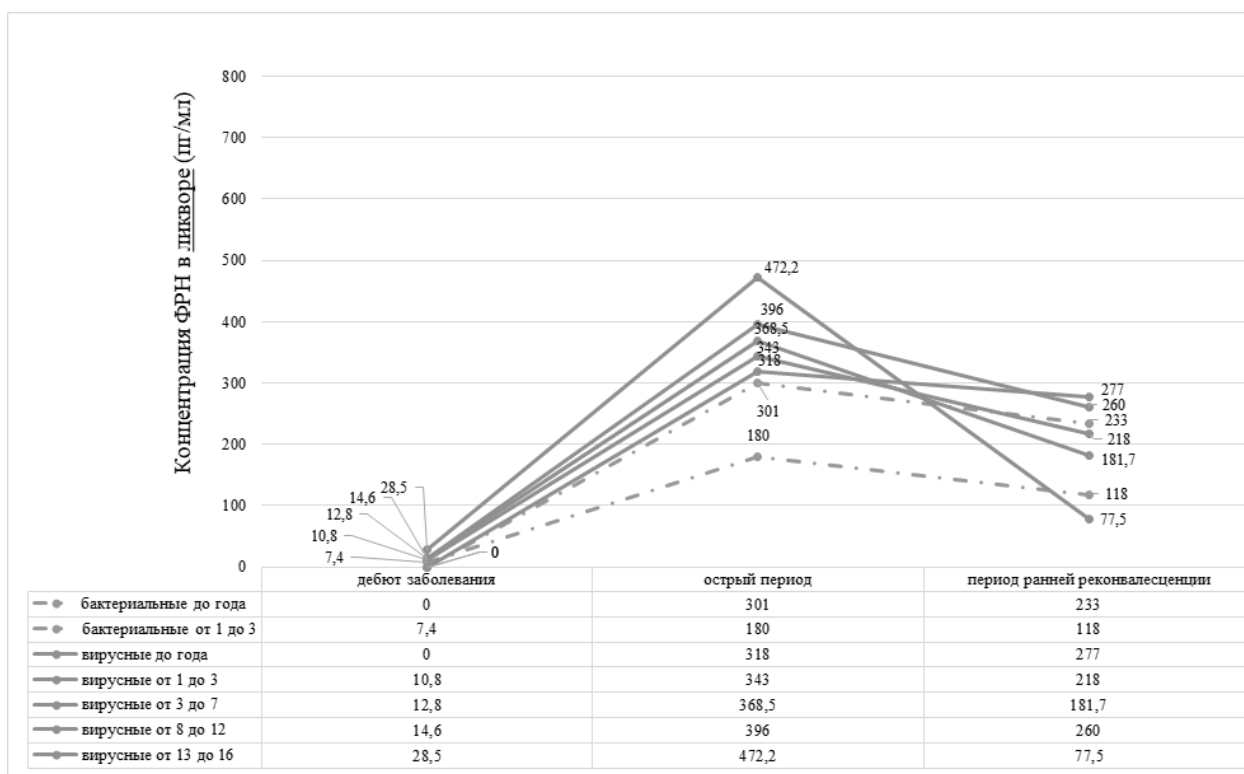


Рис.3. Динамика концентрации ФРН в ликворе при благоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

В период ранней реконвалесценции наблюдалось снижение концентрации ФРН в ликворе и крови, но без полной нормализации в сравнении с контрольной группой. Значения ФРН в сыворотке крови в период ранней реконвалесценции были следующими (рис.2):

- при вирусном ЭФ/МЭФ - от 154,2 до 593,6 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 121,6 до 234,2 пг/мл.

Изменения ФРН в ЦСЖ в период ранней реконвалесценции (рис.3):

- при вирусном ЭФ/МЭФ – от 70,7 до 280,2 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 113,4 до 237,4 пг/мл.

2. При неблагоприятном течении ЭФ/МЭФ: в остром периоде заболевания уровень ФРН в ЦСЖ у детей до 3х лет – не регистрировался, у детей старше 3х лет – оставался низким, в крови концентрация ФРН была статистически ниже в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,05$). По данным нейровизуализации подтвержденные очаги поражения головного мозга.

В период ранней реконвалесценции наблюдалось максимальное увеличение содержания ФРН в ЦСЖ и крови. Причем уровень ФРН в ликворе коррелировал с сохраняющимися высокими значениями общего белка и был статистически выше ($p < 0,05$), чем в крови.

Так, значения ФРН в сыворотке крови в период ранней реконвалесценции были (рис.4):

- при вирусном ЭФ/МЭФ - от 459,7 до 735,3 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 215,6 до 415,5 пг/мл.

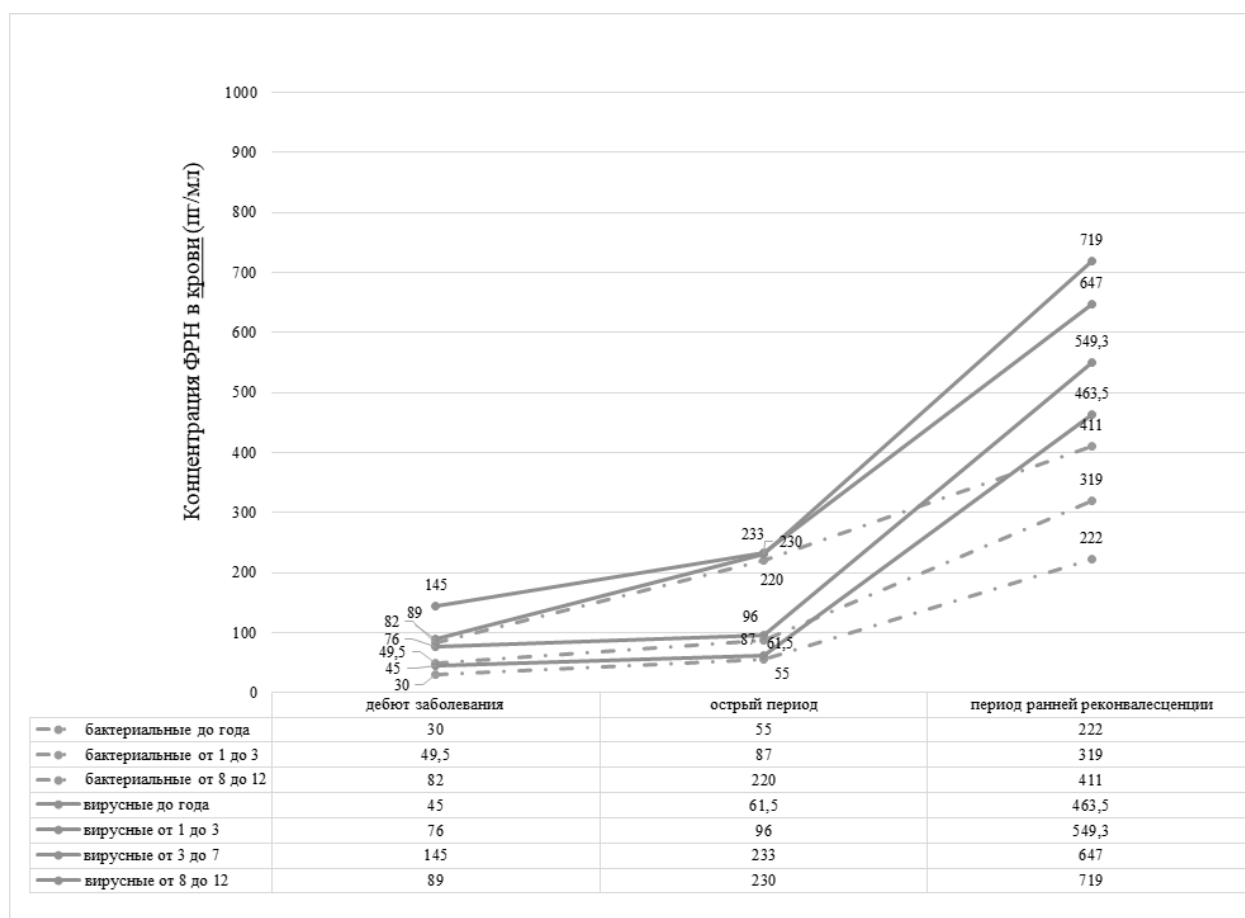


Рис. 4. Динамика концентрации ФРН в крови при неблагоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

Изменения ФРН в ЦСЖ в период ранней реконвалесценции (рис.5):

- при вирусном ЭФ/МЭФ – от 555,1 до 963,7 пг/мл;
- при БГМЭФ – от 332,2 до 537,7 пг/мл.

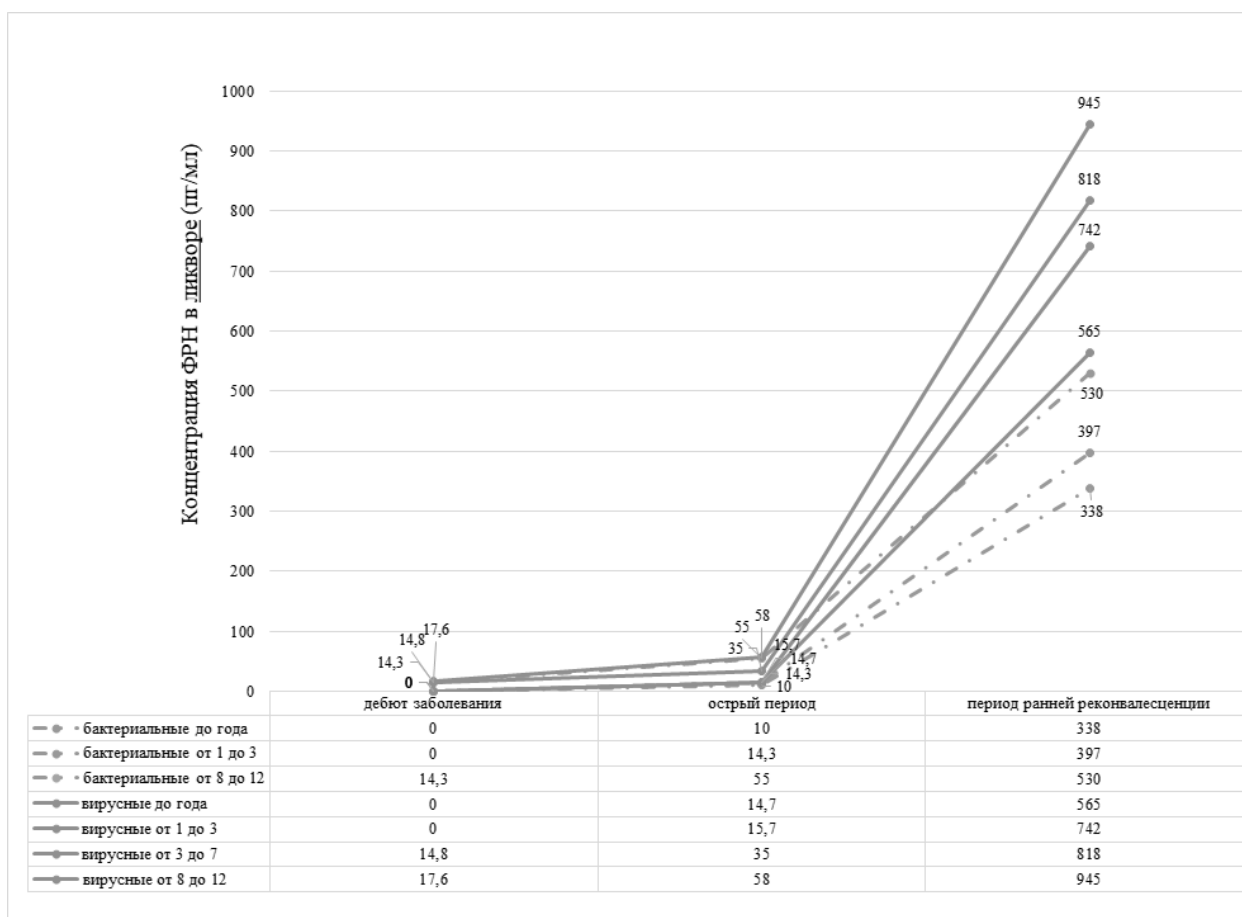


Рис. 5. Динамика концентрации ФРН в ликворе при неблагоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

Исследование содержания ФРН в ЦСЖ и крови методом ИФА у детей с вирусными и бактериальными ЭФ/МЭФ может войти в будущем как дополнительный метод ранней диагностики прогнозирования течения ЭФ/МЭФ, своевременной коррекции медикаментозной терапии, улучшения прогнозов и исходов при ЭФ/МЭФ.

ВЫВОДЫ

1. Этиологическими возбудителями энцефалита/менингоэнцефалита у детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет в Ставропольском крае являются: энтеровирусы (29,8%), герпесвирусы (27,6%) в виде: вируса простого герпеса 1, 2 типа (6,4%), вирус варицелла зостер (6,4%), сочетания вируса простого герпеса 1, 2 типа и цитомегаловируса (14,8%), а также гемофильная палочка типа b (9,6%) и пневмококк (4,2%).

2. Ведущими неврологическими синдромами у детей с энцефалитом/менингоэнцефалитом в остром периоде являются мозжечковые нарушения (42,5%), пирамидные расстройства в виде гемипареза (21,3%), тетрапареза (8,5%), поражение черепных нервов с преимущественным вовлечением VII (20,2%) пары.

3. Показатели фактора роста нервов при энцефалите/менингоэнцефалите вирусной этиологии статистически выше ($p < 0,05$), чем при бактериальном процессе. Отмечено повышение уровня фактора роста нервов в крови в острый период заболевания при вирусном энцефалите/менингоэнцефалите: от 208,5 до 720,8 пг/мл; при бактериальном гнойном менингоэнцефалите: от 186,2 до 320,7 пг/мл (при благоприятном течении); повышение уровня фактора роста нервов в ликворе в период ранней реконвалесценции при вирусном энцефалите/менингоэнцефалите: от 555,1 до 963,7 пг/мл; при бактериальном гнойном менингоэнцефалите: от 332,2 до 537,7 пг/мл (при неблагоприятном течении заболевания).

4. Формирование неврологического дефицита: длительный коматозно-судорожный синдром (у 9,6% больных), развитие гемипарезов (10,6%), тетрапарезов (7,4%) ассоциируются с отсутствием фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и низкими значениями фактора роста нервов в крови в острый период энцефалита/менингоэнцефалита, высокой концентрацией фактора роста нервов только в период ранней реконвалесценции заболевания, где уровень фактора роста нервов в ликворе был статистически выше ($p < 0,05$), чем в крови. Мозжечковые нарушения (25,5%), поражение VII пары черепных нервов по периферическому типу (9,6%) ассоциируются с повышением уровня фактора роста нервов в крови в острый период заболевания и последующим его снижением в период ранней реконвалесценции, где было выявлено статистически значимо ($p < 0,05$) преобладание над уровнем фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование оценки уровня содержания фактора роста нервов в ликворе и крови в острый период заболевания методом иммуноферментного анализа у детей с вирусным и бактериальным энцефалитом/менингоэнцефалитом создает предпосылки прогнозирования течения и исхода заболевания, что существенно может повлиять на коррекцию медикаментозной терапии при данном заболевании.

2. Применение в диагностическом плане фактора роста нервов позволяет дополнительно проводить дифференциальную диагностику между вирусным и бактериальным энцефалитом/менингоэнцефалитом, что имеет особое значение в остром периоде заболевания.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Реvegук, Е.А., Диагностическое и прогностическое значение фактора роста нервов (обзор литературы) / Карпов С.М., Реvegук Е.А., Заводнова О.С. // Клиническая неврология. – 2016. - №3. - С.25-26

2. Reveguk, E.A. Features of the etiological structure of encephalitis in children in the Stavropol region/ Karpov S.M., Reveguk E.A. [et al] // European Journal of Neurology. – 2017. - V.24.- №1.- P. 372

3. Реvegук, Е.А. Этиологическая структура энцефалитов у детей Ставропольского края/ Заводнова О.С., Реvegук Е.А., Карпов С.М. // Журнал инфектологии. - 2018. – Т. 10, №1, прил. 1, - С.20

4. Реvegук, Е.А. Современные аспекты распространенности и этиологии развития вирусных энцефалитов/ Карпов С.М., Реvegук Е.А., Заводнова О.С. // **Современные проблемы науки и образования.** - 2018. - №4 - С.249-257

5. Реvegук, Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных энцефалитов у детей в Ставропольском крае/ Заводнова О.С., Реvegук Е.А.// **Современные проблемы науки и образования.** - 2018. - №6 – С.394-400.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭФ – энцефалит

МЭФ – менингоэнцефалит

ЭФМПРН - энцефаломиелополирадикулоневрит

ВЭФ/ВМЭФ - вирусный энцефалит/менингоэнцефалит

БГМЭФ - бактериальный гнойный менингоэнцефалит

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость (ликвор)

НТ, или НСБ – нейротрофины, или нейроспецифические белки

ФРН (NGF) – фактор роста нервов

ЭВ – энтеровирусы

ГВ – герпесвирусы

ВПГ 1,2 (HSV I, II) – вирус простого герпеса 1,2 типа

ВВЗ 3 (VZV) – вирус варицелла зостер 3 типа, вирус ветряной оспы

ЦМВ 5 (CMV) – цитомегаловирус 5 типа

Hib (Haemophilus influenza b) - гемофильная палочка типа b

Str. pneum. (Streptococcus pneumonia), или (ПМ) – пневмококк

Str. pyog. (Streptococcus pyogenes), или (БГСА) - Бета-гемолитический стрептококк группы А

ВБ – вирусно-бактериальный

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЧН – черепные нервы

ВПФ – высшие психические функции

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

РЛА – реакция латекс-агглютинации

ИТШ – инфекционно-токсический шок

д.з. – день заболевания