

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования**

**«Ставропольский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**На правах рукописи**

**РЕВЕГУК**

**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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Карпов С.М.

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Заводнова О.С.

Ставрополь, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1. ЭНЦЕФАЛИТЫ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ КАК МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	9
1.1. Современные представления о распространенности и этиологии развития энцефалитов и менингоэнцефалитов	9
1.2 Иммунологические аспекты в патогенезе развития энцефалитов/менингоэнцефалитов	18
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	24
2.1. Материалы исследования	24
2.2. Методы исследования пациентов:	26
2.2.1. Клиническое обследование	26
2.2.2. Лабораторное исследование	28
2.2.3. Нейровизуализационное обследование	30
2.2.4. Иммунохимическое обследование	31
2.2.5. Статистическая обработка данных	32
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ</b>	34
3.1. Структура энцефалитов и менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017 гг.	34
3.2. Состояние преморбидного фона у детей с энцефалитами/менингоэнцефалитами	35
3.3. Клинические особенности вирусных энцефалитов/менингоэнцефалитов	39
3.4. Клинические особенности бактериальных гнойных менингоэнцефалитов	53

<b>ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЦЕФАЛИТОВ/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ</b>	<b>63</b>
4.1. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей до года с вирусными и бактериальными энцефалитами и менингоэнцефалитами	64
4.2. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 1 до 3 лет с вирусными и бактериальными энцефалитами и менингоэнцефалитами	70
4.3. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 3 до 7 лет с вирусными и бактериальными энцефалитами и менингоэнцефалитами	76
4.4. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 8 до 12 лет с вирусными и бактериальными энцефалитами и менингоэнцефалитами	80
4.5. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 13 до 16 лет с вирусными и бактериальными энцефалитами и менингоэнцефалитами	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>92</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>111</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы 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 [1-7, 107-110].

В Российской Федерации (РФ) случаи ЭФ у детей не регистрируются за исключением клещевого вирусного энцефалита (КВЭФ) и менингококковой инфекции [6, 7].

В структуре причин ЭФ у детей преобладают вирусы (80-89%), реже регистрируются бактерии и грибы, простейшие, ассоциации возбудителей [1-7, 107-110].

Клиническая картина ЭФ характеризуется многообразием клинических форм, острым или длительным течением, развитием осложнений и тяжелых последствий, возможным летальным исходом [1-7, 107-110].

Тяжелое и диффузное поражение центральной нервной системы (ЦНС) преобладает у новорожденных и детей первого года жизни, что связано как с особенностями головного мозга, отличающегося гидрофильностью и большей склонностью к некротическим процессам, кистообразованию, нарушениям ликвородинамики, незавершенным процессом миелинизации, так и с несовершенством иммунного ответа по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [1-10, 107].

Сложность диагностики и дифференциальной диагностики ЭФ/МЭФ у детей особенно раннего возраста связана с параллельно протекающими процессами дифференцировки мозговой ткани [1-10, 107].

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 [1-10, 111-113].

В ответ на проникновение возбудителя глиальные клетки (микроглии и макроглии) активно продуцируют целый ряд про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые повышают проницаемость ГЭБ [1-14, 114-119].

Любое нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается также активной продукцией нейротрофинов (НТ), или нейроспецифических белков (НСБ) – семейство полипептидов, регулирующих рост и дифференцировку нейронов, обеспечивая их функциональную устойчивость [15-20, 118, 119].

Фактор роста нервов (ФРН, nerve growth factor, NGF) является наиболее изученным представителем белково-пептидных регуляторов, необходимых для нормального роста, созревания, а также поддержания жизнедеятельности как нейронов центральной (холинергических нейронов головного мозга), так и периферической нервной системы [15-21, 120-122].

Доказана возможность использования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с целью этиологической диагностики заболевания, уточнения патогенетических аспектов, с дифференциально-диагностической целью, с целью оценки эффективности терапии [1-5, 15-22, 107-110, 118, 119].

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

Всё вышеизложенное дает основание для проведения настоящей работы, выводы которой позволят дать ответы на вопросы, выдвигаемые повседневной клинической практикой.

**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 патологического процесса при данном заболевании.

#### **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 диссертационного 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).

Апробация диссертационного исследования прошла на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ставропольского государственного медицинского университета» (протокол №3 от 15.05.2020 г.)

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, собраны данные из первичной документации, изучены и проанализированы анамнестические данные, результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования. Иммунохимические исследования, статистическая обработка полученных результатов выполнена автором самостоятельно. Анализ, интерпретация полученных данных, формулирование выводов выполнены автором лично.

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 2 из которых – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

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, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертация содержит 29 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 214 источников: 106 отечественных, 108 зарубежных.



# ГЛАВА 1. ЭНЦЕФАЛИТЫ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ КАК МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА (обзор литературы)

## 1.1 Современные представления о распространенности и этиологии развития энцефалитов и менингоэнцефалитов

Энцефалиты (ЭФ) – полиэтиологичное воспалительное заболевание головного мозга [1-6, 107-110]. Медико-социальное значение ЭФ у детей определяется уровнем летальности, влиянием ЭФ на физическое и психическое развитие ребенка [1-6, 23, 107-110].

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 (КВЭФ) (0,83 на 100 тыс. детей до 17 лет в 2017г.) и случаи менингококковой инфекции (2,12 на 100 тыс. детей до 17 лет в 2017г.). Что в свою очередь не позволяет создать реестр заболеваемости ЭФ/МЭФ, оценить тяжесть данной патологии, которая носит огромную роль в качестве жизни детей [1-7, 24].

Частота регистрации различных этиологических форм ЭФ/МЭФ зависит от территориально-экологических, климатических факторов, экономического состояния страны и охвата вакцинацией [1-7, 107-110].

Стоит отметить многочисленные указания российских авторов на тот факт, что в этиологической структуре ВЭФ/МЭФ у детей отмечается превалирование герпесвирусов (ГВ), энтеровирусов (ЭВ), вируса клещевого энцефалита (ВКЭФ); в структуре БГМЭФ - гемофильной палочки типа b (*Haemophilus influenzae b* – Hib), пневмококков (*Streptococcus pneumoniae* – Str. pneum., ПМ) [1-7, 25].

По последним данным ФГБУ «Детского научно-клинического центра инфекционных болезней» ФМБА (г. Санкт-Петербург), подтвержденные случаи ВЭФ/МЭФ, вне зависимости от этиологического возбудителя, чаще отмечались у детей в двух возрастных группах: в возрасте от 3 до 7 лет, от 13 до 16 лет. Среди

случаев БГМЭФ есть указания на преобладание H1b-инфекции у детей от 1 до 3 лет, Str. pneum.- инфекции – в возрасте от 1 до 3 лет и старше 10 лет [6, 7].

Представляет интерес анализ результатов о распространенности ЭФ/МЭФ у детей зарубежными авторами [107]. Ими было отмечено, что в 30% случаев заболевание вызвано моноинфекцией, а в 8% – ассоциацией возбудителей. Из них ЭВ подтвержден у 12% больных, микоплазма пневмонии – у 7%, вирус простого герпеса (ВПГ 1,2) составил 5%, цитомегаловирус (ЦМВ) – 2%. Иммуноопосредованный/аутоантителоассоциированный ЭФ был диагностирован у 34% больных детей. Из них с рассеянным энцефаломиелитом в 21% случаев, анти-NMDA-рецепторным ЭФ - в 6% случаев, анти-VGPC-рецепторным ЭФ - у 4% больных. В 28% случаев ЭФ/МЭФ этиологический агент не был установлен [26, 107].

В тоже время, в США ежегодно регистрируется более 20000 случаев ВЭФ/ВМЭФ, большая часть которых вызывается арбовирусами [26, 108]. Причем вирус Ла-Кросса из семейства Буньявирусов является основной причиной развития ЭФ/МЭФ у детей в США [26, 108, 123].

Среди вирусных агентов, наиболее часто приводящими к развитию ЭФ/МЭФ, являются герпесвирусы (ГВ), доля поражения нервной системы у которых в значительной степени преобладает над другими вирусными возбудителями [1-7, 26-28, 107-110, 124].

Так, по данным ВОЗ, в 2012г. число инфицированных вирусом ВПГ-1 составляло около 3,7 миллиарда человек в возрасте до 50 лет или 67% населения планеты. Распространенность инфекции, по расчетам, была наивысшей в Африке (87%) и самой низкой в странах Америки (40-50%). Число инфицированных вирусом ВПГ-2 составляло около 417 миллионов человек в возрасте от 15 до 49 лет (11% населения планеты) [125].

Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, -2, Herpes Simplex Virus, HSV) составляют 5-10% всех случаев ЭФ, являясь одним из наиболее частых причин спорадических случаев ЭФ с установленным возбудителем в мире [6, 7, 26-28, 107-110, 126]. Герпетический ЭФ в среднем встречается у 5-6 больных на 1 млн

населения, причем данные в США, Западной и Восточной Европе практически не отличаются [6, 7, 26-28, 107-110].

По данным иностранных авторов [127, 128] инфекция, вызванная ВПГ-1 более характерна для взрослых, в тоже время ВПГ-2 – для новорожденных, и связана с инфицированием во время прохождения по родовым путям матери непосредственно во время родов. При этом женщина, как правило, переносит в этот момент первичное инфицирование генитальным герпесом. По данным ряда отечественных авторов, в последние годы подобная закономерность утрачивается [1-7, 27, 28].

Вирус варицелла зостер (ВВЗ), *Virus Varicella Zoster (VZV)* является вторым по значимости, не менее грозным вирусным возбудителем, вызывающим ветряную оспу (ВО) при первичном инфицировании, и опоясывающий герпес - при реактивации латентной инфекции [1-7, 26, 29, 107, 129].

Заболеваемость ВО в течение последнего десятилетия составляет 20–25% всех инфекционных болезней (без учета гриппа и ОРВИ) [6, 7, 26, 29].

В январе 2016 г. В РФ отмечался рост заболеваемости до 84,10 на 100 тыс. населения (в 2015 г. – 76,02) [30]. ВО в течение последнего десятилетия занимает 2–3-е место по величине экономического ущерба от инфекционных заболеваний с высоким уровнем заболеваемости [6, 7, 29].

По оценке ВОЗ, в 3 раза чаще и более стали регистрироваться осложненные случаи ВО, приводящие к госпитализации 4,2 млн больных ежегодно, а 4200 случаев – к летальному исходу во всем [6, 7, 29, 125, 130-132].

В структуре специфических осложнений ветряной оспы у детей преобладают поражения нервной системы, составляя до 58–61% [29, 31, 133-135].

По мнению ряда авторов, ветряночный ЭФ является самым частым неврологическим осложнением при ВО у детей в возрасте до 6 лет, который составил 76% среди всех других неврологических проявлений, возникающий с 4-х по 7-е сутки от развития сыпи [26, 31]. Так, в 84% случаев заболевания была отмечена cerebellarная (мозжечковая) форма ветряночного ЭФ, а в 16% - церебральная форма ЭФ, осложненная эпилепсией [31].

Уровень летальных исходов при ВО составляет от 6% до 27%, преобладая у детей до 5 лет [6, 7, 26, 29, 31, 32].

По данным Маркосян Н.С. и соавторов (2014), частота развития ЭФ при ВО у взрослых в среднем составляет 2 случая на 100 тыс. населения [33].

По данным ВОЗ, в России планируется введение в Национальный календарь прививок вакцинации против ВО с 2019 года, что существенно сократит заболеваемость данной инфекцией и снизит частоту ветряночных ЭФ до минимума [29-32].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, Epstein-Barr Virus, EBV) чаще всего протекает бессимптомно. По данным ряда отечественных и иностранных авторов, данный вирусный агент редко приводит к развитию ЭФ, чаще всего встречается у пациентов с неходжкинской лимфомой или первичной лимфомой ЦНС. [1-7, 26, 34, 35, 108-110, 136, 137].

По данным ФГБУ «Детского научно-клинического центра инфекционных болезней» ФМБА (г. Санкт-Петербург), хроническое течение ЭФ у детей в возрасте старше 13 лет было ассоциировано в 76% случаев с ВЭБ и вирусом герпеса человека 6-го типа [6,7].

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6, Human herpes virus – 6, HHV- 6) представляет собой инфекцию, вызывающую в детском возрасте доброкачественную экзантему. Интересно, что 1/3 всех фебрильных судорог у детей в возрасте до 2 лет обусловлена ВГЧ-6. Развитие энцефалитической реакции чаще ассоциировано с первичным инфицированием [1-7, 26-28, 107-110, 138-141].

Следует уточнить, что ВЭБ и ВГЧ-6 являются важными возбудителями, запускающими целый каскад сложных реакций в организме, нарушая нейроэндокринную регуляцию половых гормонов и гормонов стресса, вызывают системную и интратекальную иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета, в итоге приводя к развитию аутоиммунных процессов [6, 7, 27, 28, 36, 37, 137-141].

Носительство цитомегаловируса (ЦМВ, Cytomegalovirus, CMV) широко распространено в популяции, антитела к ЦМВ выявляются у 70-85% жителей во всем мире [6, 7, 26-28, 108-110, 124, 125]. Очаговое поражение ЦНС при ЦМВ

наиболее часто встречается у новорожденных, контактирующих с вирусом внутриутробно или перинатально [6, 7, 26-28, 38, 107, 124]. Так, в США регистрируется примерно 8 тысяч случаев в год [108]. Среди всех верифицированных ЭФ у новорожденных детей раннего возраста, ЦМВ-ЭФ составляет 3-4% [6, 7, 26-28, 107-110, 124]. Стоит помнить и об отдаленных последствиях ЦМВ-энцефалитических реакций, где наиболее частым проявлением является детский церебральный паралич [26-28, 38, 136, 142].

Значительный удельный вес в поражении ЦНС занимают энтеровирусы (ЭВ), часто приводящие к развитию острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом [6, 7, 26, 39, 107-110, 143].

Учитывая эти обстоятельства, в 2006 г. в РФ была введена обязательная регистрация случаев ЭВ-инфекции и ЭВ серозных менингитов, подтвержденных лабораторно [6, 7, 26, 39].

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 [40, 41].

По данным ряда авторов, именно ЭВ могут обуславливать до 80% асептических менингитов, а также до 20% зарегистрированных ЭФ. Чаще всего развитие ЭФ обусловлено следующими субтипами: ЕСНО 6 и 9, Коксаки А9, В2 и В5, ЭВ 71 [1-7, 26, 39, 41-44, 144-150].

По данным ряда авторов, отмечены также спорадические случаи развития ЭФ в разных возрастных категориях у невакцинированных и иммунокомпromетированных больных от следующих вирусных агентов: аденовируса, ортомиксовирусов (вируса гриппа), вируса кори, вируса краснухи [1-7, 38, 45, 46, 107-110].

Арбовирусы играют огромную роль в развитии ЭФ/МЭФ во всем мире [1-7, 47-49, 107-110, 150, 151]. Основными переносчиками являются членистоногие (в большинстве случаев клещи, комары). Наибольшую медицинскую значимость имеют 3 семейства арбовирусов: Флавивирусы (Flaviviridae), Тогавирусы (Togaviridae) и Буньявирусы (Bunyaviridae). Наиболее представительное семейство

Флавивирусов приводит к распространенным нейроинфекциям, включая следующих возбудителей: вирус клещевого ЭФ, вирус японского (комариного) ЭФ, вирус Западного Нила, вирус ЭФ Сент-Луис, вирус Повассан. Среди Тогавирусов стоит отметить вирус восточного ЭФ лошадей, вирус венесуэльского ЭФ лошадей и вирус западного ЭФ лошадей. Наиболее распространенным представителем семейства Буньявирусов считается вирус Ла-Кросс [1-7, 47-49, 107-110, 123, 150, 151].

Клещевые нейроинфекции имеют большую социальную и эпидемическую значимость, что связано с распространением эндемичных очагов [49, 50-59, 107-110, 123, 150, 151]. По данным ряда иностранных авторов, клещевые нейроинфекции занимают до 23% в этиологической структуре нейроинфекций [152-155].

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, клещевой вирусный энцефалит (КВЭФ) остается одной из актуальных проблем инфекционных болезней человека в РФ, нередко приводящей к летальному исходу [49, 50-60].

Основная масса заболеваний традиционно приходится на Уральский, Западно-Сибирский и Восточно-Сибирский регионы, в которых регистрируется до 93% всех случаев заболевания КВЭФ в РФ [50-59, 61, 62]. Однако случаи заболевания КВЭФ стали выявляться и среди населения ранее благополучных по данной инфекции, которая стала регистрироваться в Пензенской, Ярославской, Магаданской, Камчатской областях, республике Коми и на других территориях. Зарегистрированы случаи заболевания КВЭ в Московской, Ивановской областях [50-59, 61, 62].

Так, заболеваемость КВЭФ колеблется от 2 до 7 на 100 тысяч населения. При этом учитываются формы, как с очаговым поражением нервной системы, так и неочаговые формы заболевания [30, 49, 50]. Проведенный анализ данных по заболеваемости КВЭФ на территории России за 2009–2017 гг. показал тенденцию к снижению заболеваемости [30]. Так, среднероссийские показатели заболеваемости КВЭ в период 2009-2013гг. в среднем составили  $2,15 \pm 0,04$  случаев на 100 000 населения, а в период 2014-2017гг -  $1,42 \pm 0,09$  соответственно [30].

В настоящее время случаи хронического КВЭФ не установлены, так как до сих пор нет официальных данных по данному заболеванию [49-59, 63].

Вирус японского ЭФ является ведущей причиной развития нейроинфекции, переносимой комарами во всем мире [1-3, 47, 48, 108-110, 157, 158].

Японский (комариный) ЭФ встречается на большой территории от Сибири на северо-западе до Юго-Восточной Азии и Индии. Летальность огромна и достигает 30%. У каждого пятого из выздоровевших имеют место стойкие неврологические остаточные явления и часто инвалидизация [1-3, 47, 48, 108-110, 157, 158].

Среди представителей семейства Флавивирусов стоит отметить вирус, приводящий к одноименному заболеванию - лихорадке Западного Нила (ЛЗН). Наиболее распространенным данное заболевание считается на территории Северной и Восточной Африки, Ближнего Востока, Северной Америки, однако ежегодно регистрируются случаи ЛЗН повсеместно [1-3, 47, 48, 64, 108-110, 159, 160].

Сент-Луис энцефалит встречается также часто и делит лидерство с ЛЗН, по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центры по контролю и профилактике заболеваний США). Летальность достигает 10-25% у лиц старше 60 лет. Показатель стойких неврологических проявлений составляет не менее 10% [108, 161, 162].

В обзоре отечественных авторов [65] встречается эпидемиологический анализ эпидемических вспышек, вызванных вирусом венесуэльского энцефалита/энцефаломиелита лошадей (ВеЭФМЛ) из семейства Тогавирусов [26, 65]. В настоящее время энзоотические штаммы ВеЭФМЛ играют все большую роль в качестве этиологических агентов заболеваний человека. Большинство случаев ВеЭФМЛ у людей в эндемичных регионах (странах Южной Америки) в межэпидемический период вызваны заражением вируса ID подтипа. Несмотря на низкую заболеваемость, ВеЭФМЛ является проблемой для здравоохранения из-за высокой частоты летальных исходов заболевания [26, 65, 163, 164].

В виде исключения следует отметить другую широко распространенную клещевую нейроинфекцию, к которой относится иксодовый клещевой боррелиоз

(ИКБ, Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма), вызываемый спирохетой рода *Borrelia*, и передающийся с укусом зараженного клеща. [1-7, 49, 66-68, 107-110, 165-167]. Развитие поражений нервной системы при боррелиозной инфекции связывают с *Borrelia garinii* [1-7, 49, 66-68, 107-110, 165-167]. У детей чаще, чем у взрослых отмечается энцефалитическая реакция [1-7, 49, 66-69, 107-110, 165-167].

Частота неврологических проявлений при ИКБ у пациентов с безэритемной формой варьирует в зависимости от эндемичности различных регионов России. Так, в Пермском крае регистрируется до 87,6% случаев, в Краснодарском крае до 50,0%, в Кировской области – 53,3%, в Красноярском крае – 41,3% [70-72].

На территории России абсолютный показатель заболеваемости ИКБ за 2010–2017 гг. составляет от 5715 до 9957 случаев в год [30]. Среднероссийские показатели заболеваемости ИКБ за 8 лет варьируют от 4,00 до 7,02 случаев в год, в среднем  $4.66 \pm 0,42$  случаев на 100 000 населения [30].

Заболеваемость боррелиозной инфекцией в США составляет более 30 000 случаев за год, в странах Европы – 65 400–85 000 случаев [107-110, 165-167].

Особое внимание обращает на себя проблема смешанных (микст-) инфекций, имеющих нетипичную клиническую картину, очень тяжелое течение с осложнениями, требующие дополнительных методов диагностики и лечения [73, 74, 107-110].

В последние годы участились случаи микст-форм природноочаговых клещевых нейроинфекций. Современная эпидситуация по данным трансмиссивным заболеваниям связана с проблемой сочетанных очагов вирусных, бактериальных, риккетсиозных и протозойных инфекций, приводящей к развитию микст-форм заболевания у человека. В настоящее время все чаще регистрируются случаи энцефалитно-боррелиозных микст-заболеваний на территории Центральной Европы и России повсеместно, что существенно усугубляет диагностику заболевания, так как клещи переносят одновременно несколько инфекционных агентов [73-75, 107-110].

Ставропольский край (СК) также является природным очагом трансмиссивных заболеваний. На территории СК установлена высокая



зараженность возбудителем ИКБ - *B. burgdorferi sensu lato* ( $10,7 \pm 1,8$  %) лесного клеща *Ixodes ricinus*. Однако в СК отмечено более легкое течение данного заболевания по сравнению с клинической картиной, характерной для эндемичных регионов по ИКБ, что может быть обусловлено циркуляцией другого штамма возбудителя, на что указывали Ткаченко Л.И., Санникова И.В (2009) [76, 77].

Что же касается бактериальных агентов, в этиологической структуре МЭФ особое место занимает пневмококк (ПМ, *Streptococcus pneumoniae*), который является одним из ведущих инфекционных агентов с высоким уровнем летальности, достигающим 70% и приводящим к инвалидизации в 40-45% случаев МЭФ [1-7, 25, 78-80, 107, 108, 168, 169].

Ежегодно в мире регистрируется около 1,6 млн летальных исходов от пневмококковой инфекции, причем более 700 тыс. приходится на детей в возрасте до 5 лет [78-80, 107, 108, 168, 169].

Гемофильная палочка типа b (палочка Пфайфера, *Hib* - *Haemophilus influenzae* b) также является основным бактериальным возбудителем, приводящим к развитию МЭФ у детей [1-7, 25, 78, 81, 107, 108, 169, 170].

По данным российских авторов, остаточный неврологический дефицит от *Hib* наблюдается у 40% переболевших, летальный исход достигает 12% [1-7, 25, 78, 81].

В США, по данным ААР (American Academy of Pediatrics) [170], до введения обязательной вакцинации против *Hib* (до 1990г), ежегодно отмечалось около 20 000 случаев заболевания с неврологическими осложнениями в 25-35%, около 1000 летальных исходов у детей в результате *Hib*.

В настоящее время в европейских странах регистрируется 26-43 случаев заболеваний *Hib* на 100 000 детей, смертность составляет 1-3 % [107, 169].

В этиологической структуре бактериальных МЭФ рассматриваются условно-патогенные стрептококки, присутствующие в организме человека в определенном количестве на коже и слизистых оболочках, носоглотке, в желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе. Наиболее распространенными из них являются

*Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А) и *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В) [1-7, 25, 82, 107, 108, 169].

Риск развития стрептококкового МЭФ особенно велик у детей первого года жизни, что во многом объясняется несовершенным иммунным ответом [1-7, 25, 82, 107, 108, 169].

По тяжести течения и частоте развивающихся осложнений стрептококковый МЭФ считается одной из самых неблагоприятных нозологических форм БГМЭФ [1-7, 25, 82, 107, 108, 169].

Таким образом, оценивая эпидемиологию различных этиологических форм ЭФ/МЭФ обращает на себя внимание и многочисленные указания отечественных и зарубежных авторов на факторы риска развития ЭФ/МЭФ, к которым можно отнести: возрастные изменения анатомических барьеров и иммунной системы в целом, наличие первичного или вторичного иммунодефицита, гормональные дисфункции, генетически обусловленная восприимчивость организма, наличие контактов с животными, посещение эндемичных территорий, сезонность развития заболевания, отсутствие вакцинопрофилактики [1-7, 25, 107-110, 169, 171, 172].

#### **1.4 Иммунологические аспекты в развитии энцефалитов/менингоэнцефалитов**

Морфоструктурный характер поражения ЦНС (некротический, геморрагический, демиелинизирующий), локализация и объем поражения при ЭФ/МЭФ определяются с одной стороны свойствами чужеродных возбудителей, с другой стороны особенностями иммунного ответа больного [1-10, 25, 107-110].

Частота развития ЭФ/МЭФ зависит от различных способов инвазивности инфекционного агента. Так, у бактериальных возбудителей это обеспечивается за счет продукции ими различных ферментов (гиалуронидазы, нейраминидазы, коагулазы, фибринолизина и др.) и токсинов (экзо- и эндо-), нарушающих проницаемость ГЭБ. У вирусов - способностью встраиваться в клеточную ДНК и тропностью некоторых вирусов к определенным структурам головного мозга. Что

связано с наличием специфических рецепторов у нейронов, способствующих прикреплению вирусов к мембране нервных клеток. Это определяет прединфекционность вирусов (конкретность поражения) [1-10, 25, 48, 111, 118, 119, 173].

Так, при ЭФ, вызванном ВПГ-1, 2 характерно поражение коры лобных и височных долей; для ЦМВ - эпендимы желудочков и прилежащего белого вещества; для ВВЗ – ножек и полушарий мозжечка, сосудов мозга; для ВЭБ, ВГЧ-6, боррелии - белого вещества больших полушарий, ствола мозга полушарий мозжечка; для ЭВ – ствола, подкорковых ганглиев; для вируса клещевого энцефалита - вовлечение подкорковых структур [1-10, 25, 108, 118, 119].

По данным авторов отечественной и зарубежной литературы, повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях является обязательным компонентом патогенеза в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей. Вследствие вирусемии или бактериемии нарушаются функции свертывающей системы, происходит дисрегуляция сосудистого тонуса, повреждение инфекционным агентом эндотелия церебральных сосудов, что в итоге приводит к развитию генерализованного васкулита, и как следствие: локальный и диффузный интерстициальный, цитотоксический отек головного мозга, ишемия и гипоксия мозга с появлением очаговой неврологической симптоматики [1-10, 83-86, 111, 118, 119, 174-184].

В патогенезе повреждения мозговой ткани кроме самих возбудителей ведущая роль отводится иммунологическим нарушениям [1-10, 111, 118, 119]. Чтобы понять весь сложный каскад процессов, необходимо начать со сложной структуры головного мозга - гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Он представлен гематоликворным, гематоцеребральным, ликвороцеребральным барьерными механизмами, поддерживающими гомеостаз мозга, защищая нервную ткань от чужеродных агентов. Проницаемость ГЭБ зависит от потребностей нервных клеток, метаболических процессов. К зонам с повышенной проницаемостью ГЭБ головного мозга относится так называемая система циркумвентрикулярных органов: гипоталамус, нейрогипофиз, инфундибулярная

ножка гипофиза, эпифиз, субкомиссуральный орган. Это связано с необходимостью своевременного обеспечения гуморальной информацией жизненно важных вегетативных центров [87-90, 173, 185-194].

В структуру ГЭБ входят эндотелиальные клетки (эндотелиоциты) и базальная мембрана церебральных капилляров, перициты (подоциты), клетки периваскулярной микроглии и астроциты, которые непосредственно прилегают своим основанием к эндотелию. Сложное строение ГЭБ обеспечивает избирательное поступление веществ из крови в ЦСЖ и нервную ткань [87-91, 111-113, 115, 185-199].

Иммунная система головного мозга способна осуществлять лишь механизмы врожденного (естественного) иммунитета, представленного: глиальными макрофагами (микроглией), астроцитами (превалирующей популяцией клеток микроглии), клетками эндотелия церебральных сосудов, ввиду практически полного отсутствия антигенпредставляющих (АПК) дендритных клеток и экспрессии ими главного комплекса гистосовместимости (МНС) (за исключением ворсинчатого, или хориоидного сплетения желудочков головного мозга). В свою очередь АПК и МНС необходимы для полноценного распознавания антигена чужеродного возбудителя Т- и В-лимфоцитами — основными клетками специфического адаптивного иммунитета. В связи с этим Т- и В-лимфоциты с помощью специальных механизмов преодоления ГЭБ поступают из кровеносного русла в ЦСЖ, нервную ткань [8-10, 89, 111-113, 115, 118, 119, 196-199].

В ответ на проникновение возбудителя глиальные клетки (микроглии и макроглии) активно продуцируют целый ряд про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые повышают проницаемость ГЭБ [8-14, 89, 111, 114, 118, 119, 200].

Локальные реакции иммунной защиты и воспаления играют двойственную роль в патогенезе инфекционного поражения головного мозга. Так, доказано, что провоспалительные цитокины: интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) - обеспечивают уничтожение возбудителя, одновременно и усугубляя повреждение ГЭБ и нервной

ткани. А переключение на продукцию цитокинов: ИЛ-10 и трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ- $\beta$ , или TGF $\beta$ ) - характеризуется противовоспалительным ответом и регрессом воспаления [6-14, 111, 114, 118, 119, 200-203].

Есть данные, указывающие на то, что астроциты, путем сложных механизмов взаимодействия в ЦНС, предохраняют микроглию от гиперактивации и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, достигая максимальный антипатогенный эффект при наименьшем повреждении нервной ткани [118].

В настоящее время существует большое количество работ, посвященных изучению уровня про- и противовоспалительных цитокинов при инфекционном поражении ЦНС, который повышается в разной степени в зависимости от инфекционного возбудителя. Что имеет важное значение в дифференциальной диагностике и прогнозе течения различных нейроинфекций [8-14, 111, 114, 118, 119, 200-203].

Любое нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается также активной продукцией нейротрофинов (НТ), или нейроспецифических белков (НСБ) – семейство полипептидов, регулирующих рост и дифференцировку нейронов, обеспечивая их функциональную устойчивость [15-22, 92, 120-122].

За последние 30 лет охарактеризовано более 60 различных НСБ мозга. Открытый Р.Леви-Монтальчини и В.Габургером (1951) фактор роста нервов (ФРН) положил основу новой эры изучения проблемы восстановления нарушенных функций нервной системы [15-22, 92, 120-122].

Фактор роста нервов (ФРН, nerve growth factor, NGF) является наиболее изученным представителем белково-пептидных регуляторов, необходимых для нормального роста, созревания, а также поддержания жизнедеятельности как нейронов центральной (холинергических нейронов головного мозга), так и периферической нервной системы. [15-22, 92, 120-122].

В головном мозге ФРН синтезируется в основном пирамидными нейронами коры, нервными клетками гиппокампа и стриатума, а также астроцитами. Основным источником продуцирования ФРН периферической нервной системы

являются шванновские клетки (или нейролеммоциты), а также макрофаги. Эффекты ФРН реализуются через специфические тирозинкиназные рецепторы различных типов (Trk A, B, C), встроенные в постсинаптическую мембрану нейронов [15-22, 92, 120-122, 204, 205].

Обладая нейротрофическим свойством, ФРН оказывает модулирующее влияние на иммунную и нейроэндокринную системы, препятствует апоптозу клеток [15-22, 92, 93, 120-122, 204, 205].

В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика, включающая определение НСБ. Так, учитывая нейропротективную активность ФРН можно использовать с диагностической и лечебной целью [15-22, 92, 120-122, 204, 205].

Так, по данным исследований Германии (Мюнхен, 2001 г.) доказана диагностическая значимость ФРН при исследовании достаточного количества образцов ликвора и крови у детей с гидроцефалией. Причем уровень ФРН в ЦСЖ превысил концентрацию ФРН в сыворотке крови [206].

Краснолобова С.А. (Москва, 2005 г.) использовала повышенный уровень ФРН в сыворотке крови как диагностический критерий у детей с психическими нарушениями [94].

Соколова М.Г. (Новосибирск, 2014 г.) показала диагностическую ценность изучения ФРН в ЦСЖ у подростков с резидуально-органическим поражением ЦНС, и повышенные его значения у больных с судорожным синдромом [95].

Красноруцкая О.Н. с соавторами (Воронеж, 2016 г.) также доказали возможности ФРН как диагностического маркера степени неврологического дефицита у детей первого года жизни с перинатальной гипоксией при исследовании сыворотки крови [96].

Высокие уровни аутоантител к ФРН у больных рассеянным склерозом могут являться дополнительным лабораторным критерием активного течения болезни, при котором показана иммуносупрессивная терапия [92, 97].

Доказан также и лечебный эффект ФРН при нейродегенеративных заболеваниях в экспериментах *in vivo*: болезни Альцгеймера, деменции [92, 98], болезни Паркинсона [92, 99].

ФРН может применяться в качестве патогенетической терапии при ишемических заболеваниях головного мозга в экспериментах *in vivo*, используя наносомальную форму ФРН на основе полибутилцианакрилатных наночастиц (ПБЦА-НЧ) (Москва, 2010 г.) [92, 100].

Последние исследования в Китае показали восстановительный эффект поврежденного участка спинного мозга крыс при трансплантации следующих клеток: шванновских клеток (SCs), обонятельных оболочечных клеток (OECs), амниотических эпителиальных клеток (AECs) и эндотелиальных клеток сосудов (VECs) только при секреции НТ, в частности ФРН [92, 207-210].

Результаты исследования при поддержке Национального итальянского исследовательского совета (CNR) и Ассоциации NGF-ONLUS, опубликованные в журнале «Современная нейрофармакология» (2015 г.) показали доказательный лечебный и защитный эффекты ФРН уже не в экспериментах на животных, а реальный эффект у взрослых больных при использовании глазных капель с ФРН: при язве роговицы; при глаукоме; при пигментном ретините; при макулярной дегенерации. Продолжаются исследования о возможности применения ФРН в патогенетической терапии периферических невропатий, кардиомиопатии, ишемии миокарда, головного мозга [211].

В доступной нам литературе, крайне немногочисленны исследования, посвященные изучению НСБ при нейроинфекциях ЦНС. Последние научные источники, опубликованы Беляевой И.А. (Москва, 1995 г.) и Давыдовской М.В. (Санкт-Петербург, 1996 г.) [17, 18].

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.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы 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 (таблица 1):

I - вирусные энцефалиты/менингоэнцефалиты (n=66 (70%) больных),

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



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%)

Все пациенты, находившиеся под наблюдением, были распределены на 5 групп по возрастным показателям: 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.

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 ЭВ-этиологии – 13 (13,8%). ЭФ и МЭФ, вызванные ВПГ 1,2 типа наблюдались чаще у

детей от 8 до 12 лет – 4 (4,2%) случая. ЭФ/МЭФ смешанной ГВ этиологии (ВПГ 1,2+ЦМВ 5)- 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 гендерные различия: отмечено преобладание мальчиков – 40 (42,5%) больных.

В структуре БГМЭФ (n=28) преобладающей была группа детей до года - 12 (12,7%) случаев. МЭФ, вызванный Нiв 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 ПМ МЭФ: в группе до года – 2 (2,1%), от 1 до 3 лет – 2 (2,1%) случая, соответственно. 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.

Контрольную группу сравнения иммунохимических показателей составили 50 детей в 5 возрастных группах и по половой принадлежности соответственно. Все дети родились от женщин с благоприятным течением беременности и родов. При рождении дети оценивались по шкале Апгар (наличие не менее 8 баллов). Масса тела при рождении была 3000-3900 г., длина тела 50-57 см. 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.

## **2.2. Методы исследования пациентов**

Диагностика вирусных и бактериальных ЭФ/МЭФ у больных проводилась на основании анализа анамнестических данных о состоянии здоровья пациентов, клинического осмотра, лабораторного и инструментального обследования больных. При этом учитывались данные о состоянии здоровья матери, течении и осложнениях при беременности и родах.

### **2.2.1. Клиническое обследование**

Клиническое обследование включало данные осмотра специалистов: педиатра, инфекциониста, невролога, окулиста. При осмотре больных учитывалось наличие общеинфекционной симптоматики, общемозговой симптоматики,

нарушения сознания, менингеального синдрома, судорожного синдрома, очаговой неврологической симптоматики.

В структуре общеинфекционной симптоматики принималось во внимание выраженность подъема температуры от субфебрильной до фебрильной, вялость, снижение аппетита, снижение двигательной активности больного.

В общемозговую симптоматику укладывается головная боль, тошнота и рвота. Данные симптомы тесно связаны с развитием внутричерепной гипертензии как результат воздействия воспалительного процесса на болевые рецепторы оболочек головного мозга.

Менингеальный синдром определяли по положительным менингеальным симптомам, из которых наиболее часто выявляемым была ригидность затылочных мышц (РЗМ), а также симптом Кернига и Брудзинского. Учитывалась степень выраженности оболочечных симптомов (беспокойство, выбухание, пульсация большого родничка, запрокидывание головы назад, гиперестезия органов чувств).

Нарушение сознания также входит в структуру общемозговой симптоматики и характеризовалось различной степенью выраженности (оглушение, сопор, кома, галлюцинации).

При клиническом осмотре и анализе историй болезней учитывалось наличие судорожного синдрома. Выявлялись генерализованные судороги (тонические, клонические, тонико-клонические), фокальные судороги, судорожные эквиваленты (апноэ, потеря сознания, вегетативно-висцеральные приступы).

Оценка очаговой неврологической симптоматики включала в себя определение рефлекторной деятельности, оценку мышечного тонуса и мышечной силы пациента, наличие пирамидных и экстрапирамидных симптомов, чувствительных, вестибулярных нарушений, оценку деятельности черепных нервов.

Все клинические симптомы оценивали по срокам их появления в зависимости от этиологии инфекционного поражения головного мозга, выраженности и длительности.

При осмотре учитывалась не только неврологическая симптоматика, но и признаки поражения кожи, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, почек: наличие экзантемы и/или энантемы, катарального синдрома, респираторных симптомов, гастроэнтерита, гепатита, лимфаденопатии. Исследование глазного дна использовали для диагностики отека, атрофии диска зрительного нерва, кровоизлияний, дегенерации и воспаления сетчатки.

### **2.2.2. Лабораторное исследование**

Лабораторное исследование проводили всем пациентам в динамике заболевания (клинический анализ крови, мочи, клиническое и биохимическое исследование крови, ликвора, копрологическое исследование, бактериологическое исследование крови, мочи, ликвора, кала, отделяемого из глаз, носа, зева).

Исследование ЦСЖ является обязательным для диагностики ЭФ/МЭФ и наиболее важным диагностическим тестом [1-7, 101-103, 107-110, 169].

Противопоказанием для проведения люмбальной пункции является прогрессирующий отек головного мозга, дислокационный синдром, геморрагический синдром (или высокий риск его развития). Наибольшую трудность представляет диагностика отека мозга больным, находящимся в медикаментозной седации. Для этой цели больным проводится осмотр глазного дна (офтальмолог), нейросонография, исследуются слуховые вызванные потенциалы для оценки уровня отека мозга (стволовой) [1-7, 101-103, 107-110, 169].

Для диагностики ЭФ/МЭФ проводится клиническое исследование ЦСЖ. В ЦСЖ в 72-86% случаев определяется плеоцитоз (- увеличение клеток в ликворе) от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл. – при вирусной этиологии, сотни и тысячи клеток/1 мкл – при бактериальной этиологии [1-7, 101-103, 107-110, 169].

Клинический анализ ликвора включал в себя определение количества клеток, характера цитоза (нейтрофильный, лимфоцитарный, смешанный), уровня белка.

Качественный и количественный состав ЦСЖ зависит от возраста пациента. Так, у детей до 3 мес. нормальный плеоцитоз составляет до 25 клеток в 1 мкл, от 3

мес до 1 года – 14-15 клеток в 1 мкл, в возрасте от 2 до 5 лет – 10-15 клеток, 7-10 лет – 7-10 клеток, от 10 лет и у взрослых – 4-6 клеток [1-7, 101-103].

В норме клеточный состав ЦСЖ представлен лимфоцитами (60-70%) и моноцитами (30-50%), появление нейтрофилов указывает на интратекальные воспалительные изменения [1-7, 101-103].

Плеоцитоз первоначально может иметь смешанный, лимфоцитарный или нейтрофильный характер (с содержанием нейтрофилов до 70-80%), а при некротических ЭФ появляются единичные эритроциты. Через 10-14 дней ЦСЖ при благоприятном исходе приобретает лимфоцитарный характер, уменьшается количество клеток. При плеоцитозе наблюдается изменение цвета ЦСЖ, она может приобретать опалесцирующий характер. В 70% ЦСЖ санируется на 2-3 неделе заболевания [1-7, 101-103].

Содержание белка в ЦСЖ также имеет возрастные особенности: у детей до 3 мес. – 0,35-0,45 г/л; 3-6 мес. – 0,3-0,35 г/л; в 12 мес. – 0,25-0,35 г/л; 1-13 лет – 0,2-0,3 г/л; старше 13 лет и взрослые – до 0,5 г/л [1-7, 101-103].

Повышение белка в ЦСЖ в острый период заболевания указывает на степень проницаемости ГЭБ, тогда как его увеличение в более поздние сроки свидетельствует о деструктивных процессах вещества мозга. При энцефалите вирусной этиологии уровень белка ЦСЖ обычно нормальный или повышен до 1,5-2,0 г/л, при бактериальной этиологии уже в первые дни заболевания повышается до 1,5-3,5 г/л [1-7, 101-103].

Глюкоза в ликворе у детей старше 1 года составляет 2,2-3,9 ммоль/л. При ЭФ уровень содержания глюкозы в ЦСЖ обычно в пределах нормы, редко снижается. Исключение составляют бактериальные МЭФ [1-7, 101-103].

Для установления этиологии заболевания проводили исследования сыворотки крови и ЦСЖ молекулярно-генетическими (полимеразная цепная реакция - ПЦР) и серологическими (иммуноферментный анализ - ИФА, реакция торможения гемагглютинации - РТГА, реакция латекс-агглютинации - РЛА) методами с определением авидности.

### 2.2.3. Нейровизуализационное обследование.

Современные методы нейровизуализации при ЭФ/МЭФ помогают не только проводить своевременную и дифференциальную диагностику заболевания, но и уточнить характер патологического процесса в головном и спинном мозге (некротический, демиелинизирующий, воспалительный, склерозирующий, геморрагический), мониторировать эффективность проводимой медикаментозной терапии [1-7, 25, 104, 105, 107-110, 212, 213].

Проведение магнитнорезонансной томографии (МРТ) является основным инструментальным методом диагностики пациентов с подозрением на ЭФ/МЭФ [1-7, 25, 104, 105, 107-110, 212, 213]. Компьютерную томографию (КТ) проводят только в случае невозможности проведения МРТ [1-7, 25, 104, 105, 107-110, 212, 213].

Нейросонография имеет наибольшую информативность для пациентов в возрасте до 5 лет. Преимуществом метода является возможность проведения ежедневного мониторинга у постели больного [1-7, 25, 101-103].

Ранние проявления поражения при ЭФ/МЭФ обусловлены отеком головного мозга и проявляются при МРТ участками патологической интенсивности сигнала, при КТ — зоной пониженной плотности. При подозрении на вовлечение в патологический процесс вещества головного мозга в случаях МЭФ, целесообразно введение контрастного вещества, так как далеко не все случаи МЭФ видны на нативных МР-изображениях [104, 105, 212, 213].

Отек головного мозга при ЭФ/МЭФ на МРТ дифференцируется уже на 1-2-й день заболевания. У детей раннего возраста изменения носят чаще диффузный характер, вовлекая до 60-85% площади поражения. Это обусловлено более высокой гидрофильностью ткани мозга, особенно у недоношенных новорожденных. В зоне отека мозга наблюдаются стертые границы между серым и белым веществом. В тяжелых случаях плохо дифференцируются желудочки и другие ликворосодержащие пространства головного мозга [104, 105, 212, 213].

Проявления ЭФ/МЭФ в острый период заболевания на МРТ у детей более старшего возраста носят менее выраженный характер. Обычно объем поражения не превышает 45-60% площади, чаще изменения носят очаговый (локальный) характер поражения головного мозга [104, 105, 212, 213].

Используя различные режимы (импульсные последовательности), МРТ дает возможность выявлять при ЭФ/МЭФ участки деструкции (энцефаломалиции), формирующиеся кисты, абсцессы, внутримозговые кровоизлияния на более ранних сроках (на 5-7 день) заболевания [104, 105, 212, 213].

Резидуальные изменения ткани головного мозга после перенесенного ЭФ/МЭФ у детей выявляются до 90% случаев при МРТ. Отмечается преобладание кистозно-глиозных, атрофических изменений с расширением ликворных пространств головного мозга — чаще у детей раннего возраста, различные очаговые изменения вещества головного мозга — чаще у детей старше 3 лет. Обычно окончательная картина нейроструктурных изменений после перенесенного ЭФ/МЭФ формируется на 4-6 месяц от начала заболевания, определяя тем самым сроки выполнения повторного МРТ головного мозга [104, 105, 212, 213].

#### **2.2.4. Иммунохимическое обследование.**

С прогностической целью исследовался уровень содержания ФРН в ЦСЖ и сыворотке крови у детей с установленным этиологическим возбудителем ЭФ/МЭФ (n=67) в динамике инфекционного процесса: в дебюте, в острый период заболевания и период ранней реконвалесценции, учитывая и возрастные показатели пациентов.

С целью уточнения степени выраженности структурно-морфологических изменений головного мозга проведены исследования активности ФРН в крови и ЦСЖ методом ИФА.

В настоящее время повсеместно используется метод ИФА. В основе метода лежит образование комплекса «антиген-антитело» на твердой фазе

полистерольных планшет и дальнейшая «трансформация» ферментной метки в соответствующий сигнал, регистрируемый с помощью спектрофотометра. Основными преимуществами метода являются: высокая чувствительность и специфичность, возможность одновременного исследования большого количества проб, объективная оценка результатов с помощью спектрофотометра, простота постановки и возможность внутреннего контроля при каждой постановке. Ограничения метода связаны с наличием необходимого оборудования, высококачественных и высокоспецифичных тест-систем. ИФА используется не только для определения антител, но и для выявления антигенов. ИФА - самый чувствительный радиоиммунный метод, который позволяет выявлять в сыворотке крови (плазме) и в ЦСЖ специфические антитела различных классов и субклассов (чаще всего антитела классов IgM и IgG), малое содержание антигенов (0.5 нг/мл) [1, 101-103].

В нашем исследовании для определения концентрации ФРН в ЦСЖ и сыворотке крови применяли несколько иммуноферментных наборов (Human 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 [214].

### **2.2.5. Статистическая обработка данных.**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладной программы IBM SPSS Statistics Base 20. Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, которое оценивалось в тесте Шапиро-Уилка (показатель SW), использовали критерий Стьюдента (показатель t). При  $n < 30$  величина t при соответствующей степени вероятности безошибочного прогноза определялась по специальной таблице (Н.А. Плохинского) [106]. Использовали критерий Манна-Уитни (показатель T) для сравнения независимых выборок, тест Уилкоксона (показатель W) для сравнения связанных выборок, расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (D). При сравнении более двух зависимых выборок использовали



ранговый дисперсионный анализ Фридмана (показатель F). Для сравнения нескольких независимых выборок использовали параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением средних показателей в исследуемых группах - критерий Данна (критерий Q). Для сравнения относительных показателей использовался критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде  $M \pm m$  (M - средняя арифметическая, m – ошибка средней величины). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [106].

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

#### 3.1. Структура энцефалитов и менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017 гг.

При анализе медицинской документации установлено, что чаще всего ЭФ и МЭФ у детей в СК за период 2013-2017гг. были вызваны вирусами – в 66 (70%) случаях, в 28 (30%) – бактериальными возбудителями.

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

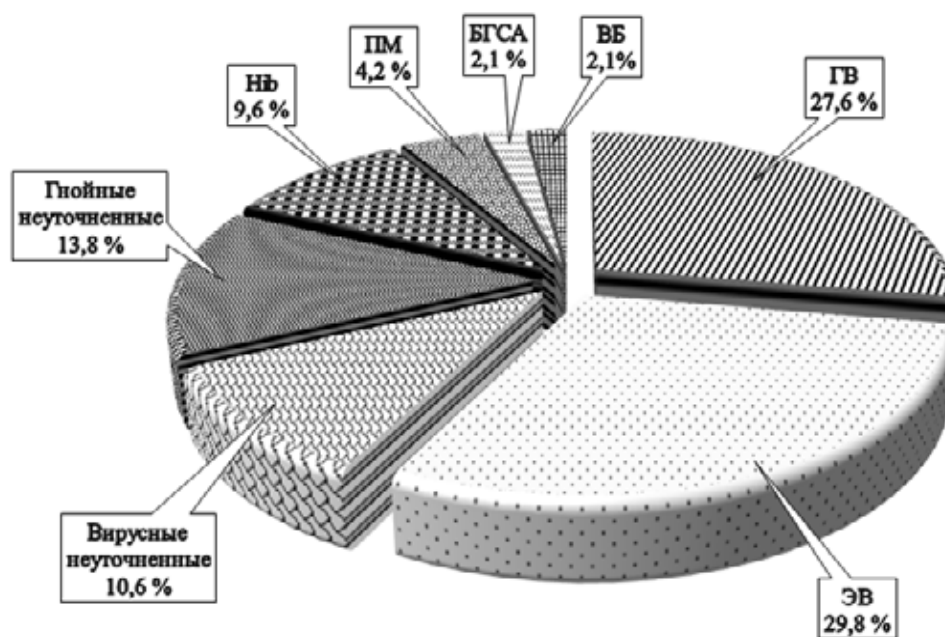


Рисунок 1. Этиологическая структура энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг.

В этиологической структуре ЭФ/МЭФ доля энтеровирусов (ЭВ) составила 28 (29,8%) случаев, в структуре вирусных энцефалитов – 42,4%. Доля герпесвирусов (ГВ) составила 26 (27,6%) случаев, в структуре вирусных ЭФ/МЭФ – 39,4% в виде: моноинфекции ВПГ 1, 2 типа – 6 (9,1%), моноинфекции ВВЗ 3 типа – 6 (9,1%) и микст-инфекции (ВПГ 1,2 типа + ЦМВ 5 типа) – 14 (21,2%) больных, соответственно. БГМЭФ неуточненной этиологии составили 13 (13,8%) случаев,

занимая 1 место в структуре БГМЭФ – 46,4%. ВЭФ/ВМЭФ неуточненной этиологии выходят на 4 место по частоте встречаемости в структуре ЭФ/МЭФ – 10 (10,6%) случаев, составляя 15,1% в структуре вирусных ЭФ/МЭФ. Далее по частоте встречаемости расположились МЭФ, вызванные гемофильной палочкой типа b (палочкой Пфайфера, *Haemophilus influenzae b* – Hib) – 9 (9,6%) больных, и 32,1% случаев в структуре БГМЭФ, занимая 2 место. Пневмококковые МЭФ (вызванные *Streptococcus pneumoniae* – Str. pneum.) наблюдались у 4 (4,2%) больных, занимая 3 место в структуре БГМЭФ – 14,3%, соответственно. Бета-гемолитический стрептококк группы A (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) был отмечен у 2 (2,1%) больных, составляя 7,1% в структуре БГМЭФ. Сочетанная вирусно-бактериальная (ВБ) этиология наблюдалась у 2 (2,1%) больных в следующих вариантах: HSV I, II + CMV + St. aureus (1,1%) и HSV I, II + Str. pneumonia (1,1%) (рисунок 1).

### **3.2 Состояние преморбидного фона у детей с вирусными энцефалитами/менингоэнцефалитами и бактериальными гнойными менингоэнцефалитами**

У всех пациентов I и II группы с ВЭФ/ВМЭФ и БГМЭФ оценивалось состояние преморбидного фона. В этой связи учитывался и характер акушерско-гинекологического, соматического анамнеза матерей больных.

Определен отягощенный акушерский анамнез у 37 (56,1%) женщин I группы, во II группе – у 15 (53,6%), соответственно: предшествующие медицинские аборт, выкидыши, замершая беременность, антенатальная гибель плода. Отмечено некоторое преобладание перечисленных отягощающих факторов в анамнезе матерей с развившимся ЭФ/МЭФ у детей смешанной герпетической, вирусно-бактериальной этиологии в I группе, гемофильной и пневмококковой этиологии – во II группе.

Среди соматической патологии чаще всего наблюдались заболевания ССС (у 9 (13,6%) и 6 (21,4%) женщин) и эндокринной систем (у 8 (12,1%) и 4 (14,3%) соответственно) у матерей I и II группы детей.

У большинства женщин и в I, и во II группе обследуемых наблюдались различные отклонения от нормального течения беременности. Так, наблюдалась патология I половины беременности с развитием токсикоза у 13 (19,7%) женщин I группы и у 9 (32,1%) женщин II группы; угроза прерывания беременности (УПБ) - у 6 (9,1%) и 6 (21,4%) женщин I и II групп, соответственно. Регистрировались различные отклонения от нормального течения беременности у большинства женщин и во 2 половине беременности: УПБ 2 половины (у 7 (25%) женщин), гестоз (у 11- 39,3%), нефропатия (у 13 -46,4%) – с преобладанием у женщин II группы. У женщин I группы в 9 (13,6%) случаях отмечалась угроза прерывания на всем протяжении беременности (с развитием в большинстве случаев смешанного ГВ и ВБ МЭФ у детей I группы). В единичных случаях среди патологии отмечалась отслойка плаценты в I триместр беременности у женщины I группы (1,5% - ребенок со смешанным ГВ МЭФ) и кровотечение в I триместр беременности у женщины II группы (3,6% - с развитием Нib МЭФ).

Во время беременности отмечена ОРВИ у 14 (21,2%) женщин I группы и 7 (25%) - II группы. Редко наблюдалось развитие многоводия в 2 (3,03%) случаях I группы и маловодия – у женщины II группы (3,6%). Повторные герпетические высыпания на кожных покровах во время беременности отмечались только у женщин I группы в 2 (3,03%) случаях с развитием у их детей в дальнейшем герпесвирусного ЭФ. В течение беременности регистрировались воспалительные заболевания половых органов с преобладанием у женщин II группы в 4 (14,3%) случаях.

Зарегистрирована патология и в течение родов у женщин как I, так и II группы. Дети рождались преждевременно в большинстве случаев с внутриутробной гипотрофией в 25 (37,9%) случаях в I группе (с развитием в дальнейшем ГВ ЭФ/МЭФ) и в 15 (53,6%) случаях - во II группе (с небольшим преобладанием в развитии у детей Нib, ПМ этиологии МЭФ). Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в равной степени применялось в обеих группах (в 15 (22,7%) и 6 (21,4%) случаях) в связи с ранним излитием околоплодных вод, развитием тяжелой преэклампсии и эклампсии, тазовым

предлежанием плода, первичной слабостью родовой деятельности. Развитие преэклампсии, эклампсии отмечено с преобладанием у женщин II группы – в 6 (21,4%) случаях. Изменение характера околоплодных вод (мутные, зеленые) – наблюдалось только у женщин II группы – 3 (10,7%) случая. В единичном случае выявлен резус-конфликт матери и плода во II группе (3,6%) с развитием гемолитической болезни новорожденного.

При оценке состояния детей I и II группы при рождении, представленной в таблице 2, установлено, что у недоношенных новорожденных наблюдалась большая частота ХВУГП (в 14 (21,2%) и 8 (28,5%) случаях), ЗВУР (в 6 (9,1%) и 3 (10,7%) случаях, соответственно). У недоношенных новорожденных отмечалась внутриутробная пневмония (у 2 (3%) и 1 (3,6%) больного), конъюгационная желтуха (в 2(3%) и 3 (10,7%) случаях) в обеих группах. Недоношенные дети нуждались в проведении инфузионной терапии с рождения (в 8 (12,1%) и 4 (14,3%) случаях), в проведении ИВЛ (3,6% - больной II группы).

Таблица 2. Характеристика состояния детей при рождении

Состояние детей при рождении	I группа (n=66)	II группа (n=28)
ХВУГП	14 (21,2%)	8 (28,5%)
ЗВУР	6 (9,1%)	3 (10,7%)
Краниоспинальная родовая травма	1 (1,5%)	-
Внутриутробная пневмония новорожденных	2 (3%)	1 (3,6%)
Конъюгационная желтуха новорожденных	2 (3%)	3 (10,7%)
Гемолитическая болезнь новорожденного	-	1 (3,6%)
Инфузионная терапия с рождения, курсы антибактериальной терапии	8 (12,1%)	4 (14,3%)
ИВЛ с рождения	-	1 (3,6%)
Хирургические операции по поводу ВПР (аномалия челюстно-лицевого аппарата)	1 (1,5%)	-

Следует заметить и большой процент рождения детей с ВУИ герпесвирусной этиологии (ВПГ 1,2+ЦМВ 5) у женщин как I (у 24 (36,4%) больных), так и II группы (у 16 (57%) больных) на фоне отягощенного акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, ХВУГП, ЗВУР новорожденных.

Также отягощающими факторами преморбидного фона детей являлось указание в анамнезе на:

- гипоксически-ишемическое поражение головного мозга - у 31 (47%) больного I группы с ВЭФ/ВМЭФ, у 18 (64,3%) больных II группы с БГМЭФ;
- частые ОРВИ – у 27 (41%) детей I группы и 16 (57%) II группы;
- отказ матерей от плановой вакцинации ребенка – в 2 (3%) случаях с ВЭФ/ВМЭФ и в 2 (7,1%) – с БГМЭФ, соответственно.

Развитию ЭФ/МЭФ предшествовала ОРВИ у 8 (12,1%) пациентов I группы, преимущественно ЭВ и ВБ этиологии процесса, в 7 (25%) случаях II группы - развитию БГМЭФ (преобладая при Нib-этиологии – 4 (14,3%) больных). До развития МЭФ проходили стационарное лечение по поводу пневмонии 3 больных: пациент с ЭВ МЭФ (1,5%) и 2 (7,1%) больных II группы с Нib-МЭФ.

Диагностированы первичные параменингеальные очаги инфекции: отит, гайморит, сфеноидит, синусит, пневмония, фурункул затылочной области – у 7 (10,6%) больных I группы с ВЭФ/ВМЭФ (в 2 (3%) случаях - ВБ и 2 (3%) - ЭВ МЭФ), у 7 (25%) пациентов II группы с БГМЭФ (у 2 (7,1%) больных с Нib- и 2 (7,1%) с Str. pneum.-МЭФ). Причем в большинстве случаев перечисленная ЛОР-патология оставалась без медикаментозного лечения в течение первых 7 дней.

Указание в анамнезе детей на нейротравму головного мозга было отмечено в 7 (10,6%) случаях развития ВЭФ/ВМЭФ (у 4 (6,1%) больных со смешанным ГВ МЭФ), и в 2 (7,1%) случаях - БГМЭФ (у больного с пневмококковым МЭФ - 3,6%).

Таким образом, наличие соматических заболеваний у беременных женщин; медицинские аборты, бесплодие, выкидыши, замершая беременность, антенатальная гибель плода в анамнезе матерей; патологическое течение беременности с выраженным токсикозом, УПБ, развитием гестоза (преэклампсии, эклампсии); преждевременные роды с рождением недоношенных новорожденных, ХВУГП, ЗВУР, ВУИ являются факторами риска рождения ребенка с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, а также отказ матерей от плановой вакцинации детей, развития иммунодефицитного состояния (ИДС), приводящего к частым ОРВИ с различными осложнениями ввиду угнетенного иммунного ответа

ребенка. Указание в анамнезе на нейротравмы головного мозга, ЛОР-заболевания без должного медикаментозного лечения также могут являться отягощающими факторами преморбидного фона детей с развившимся ВЭФ/МЭФ и БГМЭФ.

### 3.3. Клинические особенности вирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов

Установлено, что в 66 (70%) случаях (I группа больных, n=66) ЭФ/МЭФ были вызваны следующими вирусными возбудителями: энтеровирусами, герпесвирусами: ВПГ-1,2 типа, ВВЗ 3 типа, ЦМВ 5 типа, а также их ассоциациями, смешанной вирусно-бактериальной флорой. Этиологическая структура вирусных энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг. представлена на рисунке 2.

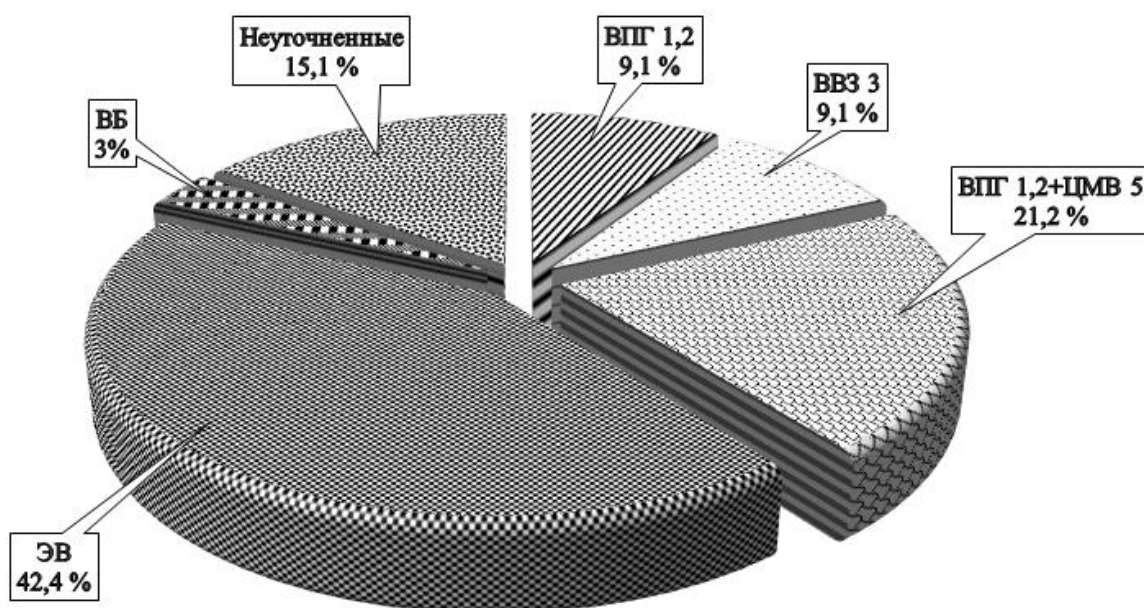


Рисунок 2. Этиологическая структура вирусных энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг.

Так, у 36 (54,5%) больных с ВЭФ/МЭФ поражение головного мозга было изолированным, в 27 (40,9%) случаях проходило с вовлечением в патологический процесс мягкой мозговой оболочки и протекало в виде менингоэнцефалита (МЭФ),

причем 12 (18,2%) случаев приходилось на ЭВ-инфекцию. Одновременное вовлечение в патологический процесс структур ЦНС и ПНС с развитием – энцефаломиелополирадикулоневритов (ЭФМПРН) наблюдалось у 2 (3%) больных ЭВ-этиологии и 1 больного (1,5%) при микст-инфекции (ВБ-этиологии заболевания: ВПГ 1,2+ПМ).

При анализе сезонного распределения больных I группы удалось установить связь при ЭВ инфекции, которой присуще абсолютное преобладание в летне-осеннее время (август-сентябрь) – «сезон отпусков», «отдыха на море». Причем пик заболеваемости вирусными ЭФ/МЭФ у детей в Ставропольском крае (СК) пришелся на 2016г.- 22 (33,3%) случая, из которых 15 (22,7%) – ЭВ этиологии. Заболеваемость вирусными энцефалитами/менингоэнцефалитами в период 2013-2017гг. у детей в Ставропольском крае представлена на рисунке 3.

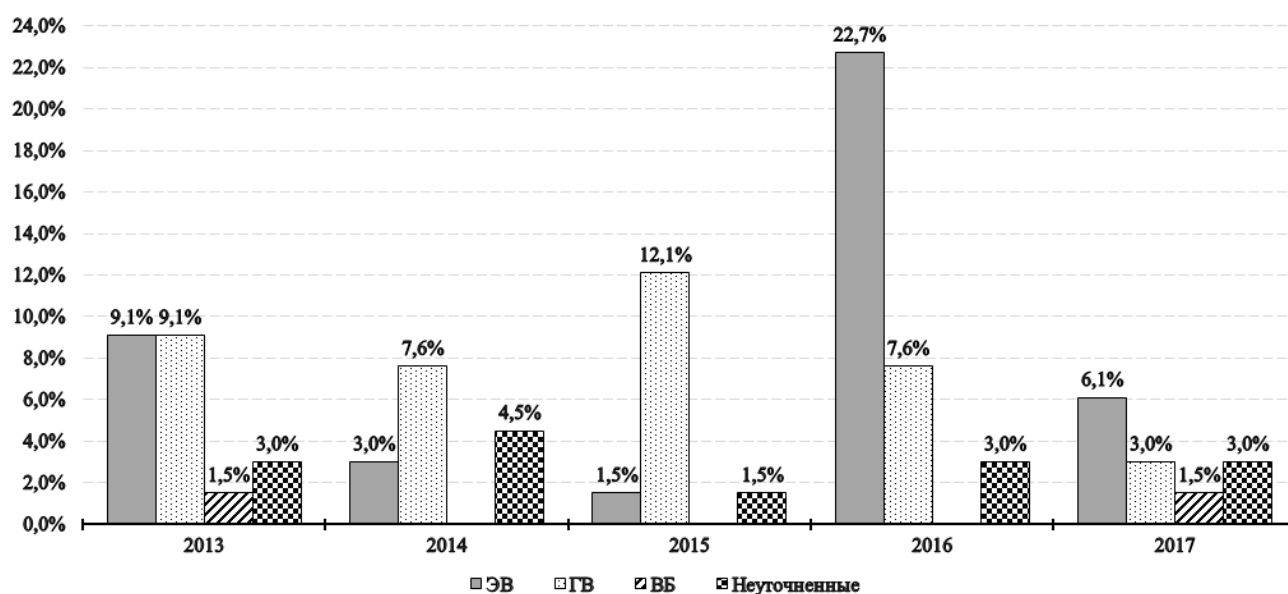


Рисунок 3. Заболеваемость вирусными энцефалитами/менингоэнцефалитами в период 2013-2017гг. у детей в Ставропольском крае

Герпесвирусные ЭФ/МЭФ можно отнести к полисезонным заболеваниям, так как регистрируются круглогодично, тем не менее, в нашем исследовании в 22 (33,3%) случаях наблюдались в весенне-летний период.



Пациенты поступали в краевой стационар из разных областных районов и республик СК, причем при ВЭФ/ВМЭФ на долю городских жителей пришлось 40 (60,6%) случаев, из которых местные жители составили 24 (36,4%), сельские жители 26 (39,4%) больных.

Установлена связь этиологического возбудителя с особенностями клинических проявлений заболевания наиболее часто диагностируемых вирусных агентов.

Жалобы и проявления неврологической симптоматики в дебюте, в динамике и продолжительность заболевания в зависимости от этиологического агента у больных I группы представлена в таблицах 3-5.

Таблица 3. Жалобы и проявления неврологической симптоматики в дебюте заболевания у больных I группы в зависимости от этиологического агента (число больных, % от общего числа пациентов I группы, n=66)

Клинические симптомы	ВПГ 1,2 (n=6; 9,1%)	ВВЗ 3 (n=6; 9,1%)	ВПГ 1,2+ ЦМВ 5 (n=14; 21,2%)	ЭВ (n=28; 42,4%)	ВБ (n=2; 3%)	Неуточнен ный (n=10; 15,2%)
1	2	3	4	5	6	7
Общеинфекционный с-м:						
-Т выше 38	4 (6,1%)	2 (3%)	9 (13,6%)	19 (28,8%)	1 (1,5%)	5 (7,6%)
-Т ниже 38	2 (3%)	-	5 (7,6%)	9 (13,6%)	1 (1,5%)	3 (4,5%)
Общемозговые нарушения:						
-Рвота	5 (7,6%)	-	3 (4,5%)	23 (34,8%)	1 (1,5%)	3 (4,5%)
-Головная боль	5 (7,6%)	-	2 (3%)	15 (22,7%)	-	2 (3%)
-Нарушение сознания	-	-	-	1 (1,5%)	-	2 (3%)
Менингеальный с-м	-	-	2 (3%)	1 (1,5%)	-	-
Судорожный с-м	-	-	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	2 (3%)

## Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
Пирамидные расстройства:						
Монопарез нижний	-	-	-	1 (1,5%)	-	-
Парапарез верхний	-	-	-	2 (3%)	-	-
Глазодвигательные нарушения	-	-	-	1 (1,5%)	-	1(1,5%)

Таблица 4. Сроки появления неврологической симптоматики в динамике заболевания у больных I группы в зависимости от этиологического агента ( $M \pm m$ , сутки от начала заболевания)

Клинические симптомы	ВПГ 1,2 (n=6; 9,1%)	ВВЗ 3 (n=6; 9,1%)	ВПГ1,2+ ЦМВ 5 (n=14; 21,2%)	ЭВ (n=28; 42,4%)	ВБ (n=2; 3%)	Неуточненный (n=10; 15,2%)
1	2	3	4	5	6	7
Общезначимый с-м:						
- Т выше 38	-	7,2±0,31	-	-	-	-
- Т ниже 38	-	6,67±0,88	-	-	-	5,1±0,41
Общемозговые нарушения:						
- Рвота	4,1±0,57	5,25±0,63	5,33±1,2	3,2±0,41	-	-
- Головная боль	2,1±0,03	6,5±0,67	5,08±1,17	4,45±0,65	3,66±0,66	4,87±1,91
- Нарушение сознания	2,3±0,54	5,2±0,23	4,33±0,8	3,5±0,67	3,2±0,43	2,5±0,68
Менингеальный с-м	3,66±0,56	5,33±0,88	3,2±0,37	3,4±0,47	3,66±0,66	2,33±0,33
Судорожный с-м	2,6±0,63	4,2±0,61	4,14±0,67	3,67±0,88	5,1±0,13	3,3±0,76
Пирамидные расстройства:						
Гемипарез левосторонний	10,5±4,5	-	5,1±1,22	8,75±2,93	-	-
Гемипарез правосторонний	3,2±0,64	-	5,2±2,14	2,5±0,55	-	-
Тетрапарез	-	-	3,33±0,33	4,2±0,62	3,3±0,52	3,2±0,48

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
Парапарез нижний	-	6,5±2,52	2,2±0,63	3,67±1,67	5,1±0,46	18,1±3,44
Монопарез верхний	-	-	8,1±0,43	3,3±0,45	-	-
Акинетико- ригидный с-м	-	-	3,1±0,53	-	-	-
Тремор	7,2±0,33	6,67±0,88	8,1±0,56	4,3±1,21	-	14,1±4,42
Чувствитель- ные нарушения	-	-	-	2,2±0,56	5,3±0,44	-
Мозжечковые нарушения	8,3±4,45	6,17±0,7	9,6±4,48	3,9±0,48	-	8,2±2,78
Глазодвигател ьные нарушения	-	-	4,5±1,19	4,6±1,04	-	3,3±1,21
Поражение ВПЧН	10,5±7,5	-	3,5±0,54	9,33±4,06	-	4,33±0,33
Нарушение глотания	17,6±2,42	-	4,6±1,12	-	-	-
Нарушение речи	6,75±3,75	-	3,5±0,55	6,0±3,06	-	-
Нарушение зрения	3,2±1,73	-	-	-	-	6,7±1,32

Таблица 5. Продолжительность клинических симптомов заболевания у больных в I группе в зависимости от этиологического агента (M±m, сутки)

Клинические симптомы	ВПГ 1,2 (n=6; 9,1%)	ВВЗ 3 (n=6; 9,1%)	ВПГ 1,2+ ЦМВ 5 (n=14; 21,2%)	ЭВ (n=28; 42,4%)	ВБ (n=2; 3%)	Неуточнен ный (n=10; 15,2%)
1	2	3	4	5	6	7
Общеинфекцио нный с-м:						
- Т выше 38	3,2±1,02	3,67±0,88	3,87±0,82	2,8±0,34	4,25±2,29	2,17±0,31
- Т ниже 38	4,33±1,02	2,2±0,58	7,5±2,38	2,8±0,37	4,25±1,11	2,89±0,31
Всего Т	7,2±1,84	3,67±0,88	10,6±2,34	5,08±0,43	8,5±3,33	4,33±0,5
Общемозговые нарушения:						
- Рвота	1,5±0,22	1,5±0,29	1,4±0,24	1,4±0,9	1,5±0,5	1,25±0,25
- Головная боль	13,67±0,95	5,0±0,36	15,5±1,69	11,2±0,86	16,4±0,41	10,4±1,24
- Нарушение сознания	3,2±0,8	1,3±0,62	4,67±0,96	2,1±0,31	11,33±4,7	4,5±0,64

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
Менингеальны й с-м	10,2±1,33	4,1±0,58	5,67±1,6	4,28±0,72	13,25±2,7	4,3±0,58
Судорожный с- м	2,5±0,58	1,6±0,64	11,1±3,04	2,5±0,29	4,4±1,33	6,33±1,45
Пирамидные расстройства:						
Гемипарез левосторонний	9,2±1,57	-	28,3±10,15	26,4±2,72	-	-
Гемипарез правосторонни	16,1±3,24	-	24,5±1,54	15,5±0,57	-	-
Тетрапарез	-	-	24,67±0,67	15,5±2,5	16,2±1,33	20,5±1,62
Парапарез нижний	-	22,3±4,17	20,3±1,23	22,3±3,38	22,8±0,83	17,4±1,45
Монопарез верхний	-	-	19,4±1,18	24,5±4,54	-	-
Акинетико- ригидный с-м	-	-	25,2±1,21	-	-	-
Тремор	24,2±0,68	20,3±1,25	26,3±0,75	17,1±2,43	-	21,5±2,52
Чувствитель ные нарушения	-	-	-	27,3±2,37	22,8±0,54	-
Мозжечковые нарушения	19,8±1,27	25,5±2,89	22,2±3,6	23,5±2,23	-	21,6±2,58
Глазодвигатель ные нарушения	-	-	13,7±1,93	14,5±1,71	-	18,6±3,18
Поражение VII ЧН	13,4±2,36	-	17,5±3,54	18,3±3,93	-	18,7±2,64
Нарушение глотания	9,7±0,78	-	4,6±0,66	-	-	-
Нарушение речи	21,7±2,25	-	17,2±1,44	14,3±2,27	-	-
Нарушение зрения	22,8±1,33	-	-	-	-	15,2±1,74

Анализируя полученные данные, представленные в таблицах 3-5, определено, что дебют заболевания у больных I группы протекал с повышения температуры выше 38° С в 40 (60,6%) случаях, преимущественно при следующей этиологии заболевания: ЭВ – у 19 (28,8%), моно-(ВПГ 1,2) – 4 (6,1%) и микст-ГВ (ВПГ 1,2+ЦМВ 5) – 9 (13,6%) пациентов. При этом фебрилитет обычно

продолжался от 2 до 6 дней (наиболее продолжительный при ВБ этиологии -  $4,25 \pm 2,29$  дней), сменяясь в дальнейшем на субфебрильную температуру (3-10 дней). Наиболее продолжительный субфебрилитет наблюдался при смешанном ГВ ЭФ/МЭФ —  $7,5 \pm 2,38$  дней. У 4 (6,1%) больных с ветряночным ЭФ отмечался подъем температуры, не превышая  $38^{\circ} \text{C}$ , на 5-7 день заболевания от начала высыпаний; лишь в 2 (3%) случаях — выше  $38^{\circ} \text{C}$  в первый день ветряночного ЭФ/МЭФ. В целом, как видно из таблицы 8, наиболее продолжительная температурная реакция у пациентов I группы наблюдалась при ЭФ/МЭФ смешанной ГВ этиологии —  $10,6 \pm 2,34$  дней.

Из внецеребральных клинических проявлений катаральный синдром отмечен у 25 (37,9%) больных. В дебюте заболевания в 19 (28,8%) случаях: при ЭВ этиологии — у 8 (12,1%) больных, с развитием у одного пациента герпетической ангины (1,5%). В динамике катаральный синдром наблюдался в основном с 3 по 7 день заболевания у 6 (9,1%) пациентов. Наиболее продолжительным данный симптомокомплекс был при микст-инфекциях: ВБ МЭФ —  $9,4 \pm 1,45$  дней, смешанном ГВ ЭФ/МЭФ —  $9,67 \pm 2,18$  дней.

Гастроинтестинальный синдром в дебюте заболевания наблюдался в 9 (13,6%) случаях, превалируя при ЭВ инфекции — 5 (7,6%) больных. В динамике появлялся преимущественно с 3 по 5 день заболевания в 10 (15,1%) случаях, из которых 6 (9,1%) больных с ЭВ ЭФ/МЭФ на протяжении  $5,9 \pm 0,43$  дней. Однако наиболее продолжительным гастроинтестинальный синдром был при смешанном ГВ ЭФ/МЭФ —  $7,8 \pm 0,58$  суток.

Появление высыпаний на коже (экзантемы) в первый день заболевания зарегистрировано у 8 (12,1%) больных: у всех пациентов с ветряночным ЭФ/МЭФ — 6 (9,1%), у 2 (3%) больных с ГВ (ВПГ 1,2) ЭФ/МЭФ. В динамике высыпания появлялись на 2-3 день заболевания при ЭВ инфекции — у 3 (4,5%) больных. Характер высыпаний зависел от этиологического возбудителя: так, при герпетическом ЭФ/МЭФ отмечена везикулярная сыпь на губах (1,5%) и на груди (1,5%); при ветряночном ЭФ/МЭФ — папулезно-везикулярные элементы на всем теле; при энтеровирусном ЭФ и МЭФ — мелкопятнистая сыпь на туловище и

конечностях (1,5%); на ладонях, стопах и слизистой полости рта (энантема) в 2 (3%) случаях. Повторные высыпания – на 7-ой день заболевания проявлялись у 3 (4,5%) больных при ветряночном ЭФ/МЭФ, при котором наиболее продолжительно сохранение экзантем –  $11,17 \pm 1,7$  дней.

В первый день заболевания рвота отмечалась в 35 (53%) случаях ВЭФ/ВМЭФ, из которых в двух случаях отмечались упорные срыгивания у детей до года - 3%. Наблюдалось преобладание рвоты у пациентов с ЭВ – 23 (34,8%) случая, и в большинстве случаев с ВПГ 1,2 этиологией заболевания – у 5 (7,6%) больных. В динамике, первичная рвота появлялась с 3 по 7 день заболевания у 13 (19,7%) больных, из них также в двух случаях – срыгивания у детей до года (3%). При этом у 27 (40,9%) больных рвота не превышала 2-3 раз в сутки, была многократной – у 21 (31,8%) больных в течение 1-2 дней (при ЭВ-инфекции в 12 (18,2%) случаях). У всех пациентов отмечалась тошнота, снижение аппетита.

Головная боль в дебюте заболевания зарегистрирована у 24 (36,4%) пациентов, наиболее характерная для ЭВ – 15 (22,7%) случаев, ВПГ 1,2 – 5 (7,6%) случаев. В динамике, появление головной боли наблюдалось со 2 по 7 день заболевания в 41 (62,1%) случаях (у 12 (18,2%) больных со смешанным ГВ ЭФ/МЭФ). Наиболее продолжительный цефалгический синдром отмечен у детей с ВВ МЭФ – на протяжении  $16,4 \pm 0,41$  суток, при смешанном ГВ МЭФ –  $15,5 \pm 1,69$  дней.

Появление менингеальных знаков в первый день заболевания не являлось обязательным при ВЭФ/ВМЭФ (всего 3 (4,5%) случая), проявляясь в основном в динамике со 2 по 6 день заболевания у 37 (56%) больных. Наиболее часто из менингеальных знаков регистрировали ригидность мышц затылка (РЗМ) — 40 (60,6%) случаев, симптом Кернига был отмечен у 21 (31,8%) пациента, нижний симптом Брудзинского – у 8 (12,1%) больных. Диагностически важным у детей первого года жизни являлись напряжение, выбухание и пульсация большого родничка — в 7 (10,6%) случаях, из которых 6 (9,1%) больных со смешанным ГВ МЭФ и больной (1,5%) ЭВ МЭФ. Также, у больных I группы, наблюдалось вынужденное положение с запрокинутой головой в 14 (21,2%) случаях,

болезненный «мозговой плач» — в 32 (48,5%), периодическое беспокойство, сменяющееся в последующем вялостью, адинамией — 47 (71,2%), общая гиперестезия — 50 (75,7%) случаях. Перечисленные признаки проявлялись у всех пациентов со смешанной ГВ МЭФ — 14 (21,2%) детей, и при ВБ МЭФ — у 2 (3%) больных. Наиболее стойкой менингеальная симптоматика наблюдалась у 6 (9,1%) больных с ВПГ 1,2 МЭФ —  $10,2 \pm 1,33$  дней, у 2 (3%) при ВБ МЭФ —  $13,25 \pm 2,7$  суток.

Нарушение сознания при ВЭФ/ВМЭФ отмечалось в 26 (39,4%) случаях, преимущественно со 2 по 5 день заболевания, причем в более ранние сроки при ВПГ 1,2— у 5 (7,6%) больных. Оглушение наблюдалось в 13 (19,7%) случаях, сопор — в 8 (12,1%), кома — 3 (4,5%), разная степень выраженности нарушения сознания (от оглушения до комы) — в 5 (7,6%) случаях, характерная для смешанной ГВ этиологии заболевания. Длительность сохранения нарушенного сознания у больных с моноинфекциями меньше, чем у больных с сочетанными инфекциями: так максимальная продолжительность при ВБ МЭФ составила  $11,33 \pm 4,7$  суток. Продолжительность нарушенного сознания оказывала влияние и на исход процесса: у выздоровевших больных носили кратковременный характер — от 1 до 4 суток, у больных с летальным исходом достигали 17 дней.

Судорожный синдром у больных I группы наблюдался в основном в динамике — со 2 по 5 день заболевания в 15 (22,6%) случаях. Чаще всего развивались генерализованные судороги: тонико-клонические — у 10 (15,1%) больных, тонические — у 5 (7,6%) и клонические судороги конечностей у 4 (6,1%) пациентов. Наиболее часто судорожный синдром регистрировался при ГВ этиологии: моно (ВПГ 1,2) — у 2 (3%) и микст (ВПГ 1,2+ЦМВ 5) — 8 (12,1%) больных. Наиболее продолжительным и трудно поддающимся терапии, судорожный синдром оказался при смешанном ГВ ЭФ/МЭФ —  $11,1 \pm 3,04$  дней.

Анализируя клиническую картину ярко выраженных общемозговых проявлений, обращает на себя внимание частота развития различных осложнений в острый период заболевания у больных с ВЭФ/ВМЭФ в зависимости от этиологического возбудителя, представленных в таблице 6.

Таблица 6. Развитие осложнений в острый период вирусного энцефалита/менингоэнцефалита в зависимости от этиологического возбудителя (число больных, % от общего числа пациентов I группы, n=66)

Осложнения	ВПГ 1,2 (n=6; 9,1%)	ВВЗ 3 (n=6; 9,1%)	ВПГ 1,2+ ЦМВ 5 (n=14; 21,2%)	ЭВ (n=28; 42,4%)	ВБ (n=2; 3%)	Неуточне нный (n=10; 15,2%)
Отек головного мозга	-	1 (1,5%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)	2 (3%)	1 (1,5%)
Церебральная кома I- II ст	-	-	3 (4,5%)	-	2 (3%)	2 (3%)
Отек ДЗН	-	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	2 (3%)	1 (1,5%)
Атрофия ДЗН	-	-	1 (1,5%)	-	-	-
ЧАЗН	1 (1,5%)	-	-	-	1 (1,5%)	2(3%)
Гидроцефалия	1 (1,5%)	1 (1,5%)	6 (9,1%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	3 (3%)
Геморрагический инсульт	-	-	1 (1,5%)	-	-	-
Ишемический инсульт	1 (1,5%)	-	-	-	-	-
Кардиопатия	1 (1,5%)	2 (3%)	5 (7,6%)	-	2 (3%)	1 (1,5%)
Острая дыхательная недостаточность	-	-	1(1,5%)	-	1 (1,5%)	1 (1,5%)

Так, отмечалось развитие отека головного мозга в 8 (12,1%) случаях, с дислокационным синдромом и летальным исходом: у 1 (1,5%) больного с ВБ МЭФ; церебральной комы I-II ст. – в 7 (10,6%); гидроцефалии – в 13 (19,7%) случаях; острой дыхательной недостаточности (ОДН) – у 3 (4,5%); инфекционной кардиопатии – у 11 (16,7%) больных. В единичных случаях зарегистрировано развитие: ишемического (1,5% при ВПГ1,2) и геморрагического (1,5% при ВПГ1,2+ЦМВ5) инсультов. Осложнения развивались преимущественно у больных со смешанным ГВ и ВБ ЭФ/МЭФ.

Проявления очаговой неврологической симптоматики отличались широким многообразием у больных I группы с ВЭФ/ВМЭФ. Так, пирамидные расстройства, включая изменение мышечного тонуса, рефлекторные и двигательные нарушения наблюдались у 37 (56,1%) больных. Из них с развитием гемипарезов — в 16 (24,2%) случаях, тетрапарезов — 8 (12,1%), нижнего парапареза — 9 (13,6%), верхнего монопареза — в 4 (6,1%) случаях. Из таблиц 7-8, видно, что двигательные



нарушения чаще проявлялись с 3 по 7 день заболевания и в сочетании с судорожным синдромом у 10 (15,1%) больных, наиболее характерные при микст-ГВ и ЭВ этиологии заболевания. Двигательные нарушения регистрировались чаще всего при смешанном ГВ - у 10 (15,1%) пациентов, ЭВ ЭФ/МЭФ – в 16 (24,2%) случаях.

Экстрапирамидные нарушения с развитием акинетико-ригидного синдрома зарегистрированы только у 2 (3%) больных со смешанным ГВ МЭФ на 3-ий день заболевания на протяжении  $25,2 \pm 1,21$  суток.

Тремор конечностей, подбородка отмечался в 9 (13,5%) случаях, преимущественно с 4 по 8 день заболевания, в основном при ветряночном ЭФ -у 3 (4,5%) больных в течение  $20,3 \pm 1,25$  суток.

Нарушение поверхностной и глубокой чувствительности с выраженной болью в мышцах конечностей наблюдалось у 3 (4,5%) больных с развитием ЭФМПРН: моно- (3% ЭВ) и микст- инфекции (1,5% ВБ). При ЭВ ЭФМПРН симптоматика сохранялась на протяжении  $27,3 \pm 2,37$  суток.

Мозжечковые нарушения были отмечены у большинства пациентов с ВЭФ/ВМЭФ – в 37 (56,1%) случаях, в динамике с 3 по 8 день заболевания. Наиболее характерным было появление статической и динамической атаксии, возникающей у данных пациентов вне зависимости от этиологического возбудителя. Отмечались и другие мозжечковые нарушения: скандированная речь – у 17 (25,7%) больных, горизонтальный нистагм в крайних отведениях – 16 (24,2%), диффузная мышечная гипотония – 18 (27,2%) больных. В основном наблюдалась средняя степень выраженности атаксии – в 23 (34,8%) случаях. У 14 (21,2%) пациентов – тяжелая степень мозжечковых нарушений, при которой ребенок не мог не только стоять, но и сидеть. Характерными считались при ветряночном ЭФ/МЭФ – у 6 (9,1%) в течение  $25,5 \pm 2,89$  дней, и ЭВ ЭФ/МЭФ – у 20 (30,3%) больных.

Глазодвигательные нарушения (вовлечение в патологический процесс ядер III, VI пар ЧН) были отмечены в 12 (18,1%) случаях ВЭФ/ВМЭФ, в основном на 3-4 день заболевания: у 4 (6,1%) больных со смешанным ГВ ЭФ/МЭФ и в 4 (6,1%)

случаях с ЭВ ЭФ/МЭФ. Сходящееся косоглазие наблюдалось у 5 (7,6%), расходящееся косоглазие – 2 (3%), парез взора – 5 (7,6%) больных. Причем у 4 (6,1%) больных со смешанным ГВ ЭФ/МЭФ парез взора сочетался с двигательными расстройствами (геми-, тетрапарезами), что говорит о вовлечении коры головного мозга (лобной доли). Максимальная продолжительность глазодвигательных нарушений была установлена при ЭВ ЭФ/МЭФ –  $14,5 \pm 1,71$  дней.

Нейропатия лицевого нерва (VII пары ЧН) по центральному типу (паралич нижней половины лица противоположной очагу стороны) зарегистрирована в 8 (12,1%) случаях в динамике патологического процесса преимущественно с 3 по 8 день заболевания: у 4 (6,1%) пациентов с ЭВ ЭФ/МЭФ, и в 4 (6%) случаях с ГВ этиологией заболевания: моно- (ВПГ 1,2 - 3%) и микст-ГВ (ВПГ1,2+ЦМВ5 - 3%) ЭФ/МЭФ. Из них в 7 (10,6%) случаях поражение VII ЧН сопровождалось двигательными нарушениями (геми-, тетрапарезом). При нейропатии лицевого нерва по периферическому типу на уровне моста в 2 (3%) случаях ВЭФ/ВМЭФ этиологический возбудитель не определен. Восстановление происходило в сроки не менее двух недель, продолжительнее при ЭВ ЭФ/МЭФ –  $18,3 \pm 3,93$  дней.

Псевдобульбарные нарушения были отмечены в основном на 3-4 день заболевания только при моно- и микст- ГВ ЭФ/МЭФ в 6 (9,1%) случаях. При ВПГ 1,2 МЭФ на протяжении  $9,7 \pm 0,78$  дней.

Нарушение высших психических функций (ВПФ) наблюдалось в 10 (15,1%) случаях ВЭФ/ВМЭФ с 3 по 7 день заболевания: с нарушением речи в 8 (12,1%), нарушением зрения – в 2 (3%) случаях. Было характерным для моно-(ВПГ1,2) и микст-ГВ (ВПГ1,2+ЦМВ5) ЭФ/МЭФ – 7 (10,6%) случаев. Причем с развитием моторной афазии - у 6 (9,1%) и сенсо-моторной афазии – у 2 (3%), зрительной агнозии – 2 (3%) больных (на МРТ/КТ подтвержденные очаги поражения лобных и височных, затылочно-теменных долей головного мозга, соответственно).

На фоне ВЭФ/ВМЭФ в динамике заболевания отмечено развитие лимфаденопатии в 4 (6%) случаях смешанного ГВ ЭФ/МЭФ, у пациента (1,5%) с ЭВ МЭФ. Развитие гепатита наблюдалось в основном при ЭФ/МЭФ ЭВ этиологии

– в 8 (12,1%) случаях, смешанной ГВ этиологии заболевания - у 6 (9,1%) больных, у одного пациента (1,5%) с ВБ МЭФ. Развитие миокардита на фоне ЭВ инфекции было отмечено в 5 (7,6%) случаях.

При осмотре окулистом пациентов I группы были выявлены ангио-ретинопатия сетчатки обоих глаз у 38 (57,6%) больных, преобладая при смешанной ГВ этиологии заболевания – 11 (16,7%) случаев; начальные застойные явления дисков зрительных нервов (ДЗН) – у 3 (4,5%) больных; отек ДЗН – у 2 (3%) пациентов с ВБ МЭФ и в 2 (3%) случаях у больных с моно- (ВВЗ 3) и микст-ГВ инфекцией (ВПГ 1,2+ЦМВ 5); частичная атрофия ДЗН (ЧАЗН) - в 2 (3%) случаях; атрофия ДЗН у одного пациента (1,5%) - при смешанном ГВ МЭФ (данные отражены в таблице 9).

В ранний восстановительный период заболевания, на момент выписки больного из стационара, сохранились остаточные проявления на фоне перенесенного ВЭФ/ВМЭФ (более 21 суток от начала заболевания) - у 27 (40,9%) больных, представленные в таблице 7.

Таблица 7. Остаточные проявления (неврологический дефицит) на фоне перенесенного вирусного энцефалита/менингоэнцефалита в зависимости от этиологического возбудителя (число больных, % от общего числа пациентов I группы, n=66)

Симптомы	ВПГ 1,2 (n=6; 9,1%)	ВВЗ 3 (n=6; 9,1%)	ВПГ 1,2+ ЦМВ 5 (n=14; 21,2%)	ЭВ (n=28; 42,4%)	ВБ (n=2; 3%)	Неуточне нный (n=10; 15,2%)
1	2	3	4	5	6	7
Гемипарез	-	-	5 (7,6%)	2 (7,6%)	-	-
Тетрапарез	-	-	3 (4,5%)	-	1 (1,5%)	2 (3%)
Монопарез верхний	-	-	-	3 (4,5%)	-	-
Парапарез нижний	-	-	-	2 (3%)	1 (1,5%)	-
Судорожный с-м	-	-	2 (3%)	-	-	-
Атактический с-м	1 (1,5%)	1(1,5%)	2 (3%)	7 (10,6%)	-	3 (4,5%)
Акинетико-ригидный с-м	-	-	2 (3%)	-	-	-
Тремор конечностей	1 (1,5%)	-	1(1,5%)	-	-	1 (1,5%)

## Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7
Глазодвигательные нарушения	-	-	-	-	-	1 (1,5%)
Прозопопарез	-	-	-	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)
Нарушение речи	1(1,5%)	-	-	-	-	-
Нарушение зрения	1(1,5%)	-	-	-	-	1(1,5%)

Так, неврологический дефицит в виде:

- двигательных нарушений с развитием:
  - гемипарезов наблюдался в 7 (10,6%) случаях (у 5 (7,6%) больных со смешанным ГВ ЭФ/МЭФ);
  - тетрапарезов – в 6 (9,1%) случаях (при микст-инфекции: у 3 (4,5%) со смешанным ГВ МЭФ и при ВБ МЭФ – у 1 (1,5%) больного);
  - верхнего монопареза – 3 (3%) случая при ЭВ ЭФ и ЭВ ЭМПРН;
  - нижнего парапареза – 3 (4,5%) случая (ЭМПРН ЭВ и ВБ этиологии).
- Сохранение судорожного синдрома - у 2 (3%) больных со смешанным ГВ МЭФ;
- мозжечковых нарушений со стойким атактическим синдромом - в 14 (21,2%) случаях, преобладая при ЭВ ЭФ/МЭФ – у 7 (10,6%) больных;
- сохранение экстрапирамидных нарушений в виде акинетико-ригидного синдрома у 2 (3%) пациентов со смешанным ГВ МЭФ;
- тремора конечностей – в 3 (4,5%) случаях (при ВПГ1,2- 1,5% и ВПГ1,2+ЦМВ5 – 1,5%);
- нарушений ВПФ в виде моторной афазии (1,5%) и зрительной агнозии (1,5%) – у пациентов с ГВ (ВПГ 1,2) ЭФ и МЭФ, соответственно.

Причем у 13 (19,7%) больных отмечалось сочетание клинических нарушений, чаще двигательных и мозжечковых. Из таблицы 10 видно, что стойкий неврологический дефицит сохранился в основном у больных после перенесенного смешанного ГВ и ЭВ ЭФ/МЭФ.

### 3.4 Клинические особенности бактериальных гнойных менингоэнцефалитов

Установлено, что в 28 (30%) случаях (II группа больных, n=28) МЭФ были вызваны следующими бактериальными возбудителями: гемофильной палочкой (Hib), пневмококком (ПМ), и в меньшей степени: бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Этиологическая структура бактериальных гнойных менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017 гг. представлена на рисунке 4.

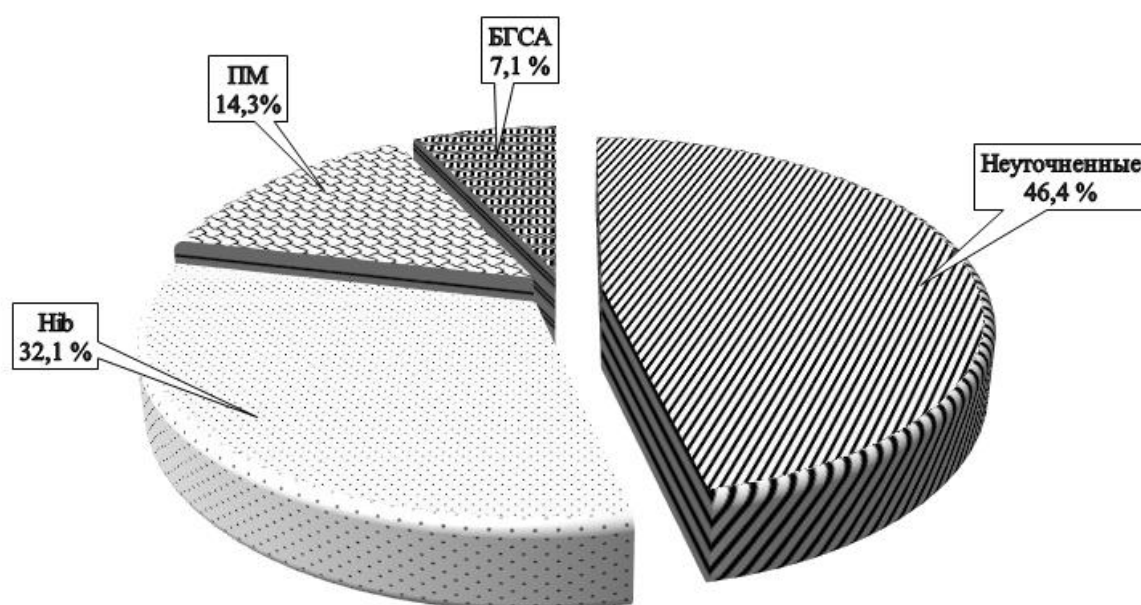


Рисунок 4. Этиологическая структура бактериальных гнойных менингоэнцефалитов у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017 гг.

При БГМЭФ во всех случаях (n=28) заболевание протекало остро с вовлечением в патологический процесс мягкой мозговой оболочки.

При анализе сезонного распределения II группы больных прослеживается некоторое преобладание заболеваемости Hib-инфекцией в весенне-летний период – 7 (25%) случаев. Достоверной сезонной взаимосвязи при МЭФ, вызванных *Str. pneumoniae*, установить нам не удалось. Однако, пик заболеваемости БГМЭФ у детей в СК пришелся на 2014г.- 7 (25%) случаев, из которых 4 (14,3%) приходилось на Hib, и 2017г.- 9 (32,1%) случаев БГМЭФ. Заболеваемость бактериальным гнойным

менингоэнцефалитом у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг. представлена на рисунке 5.

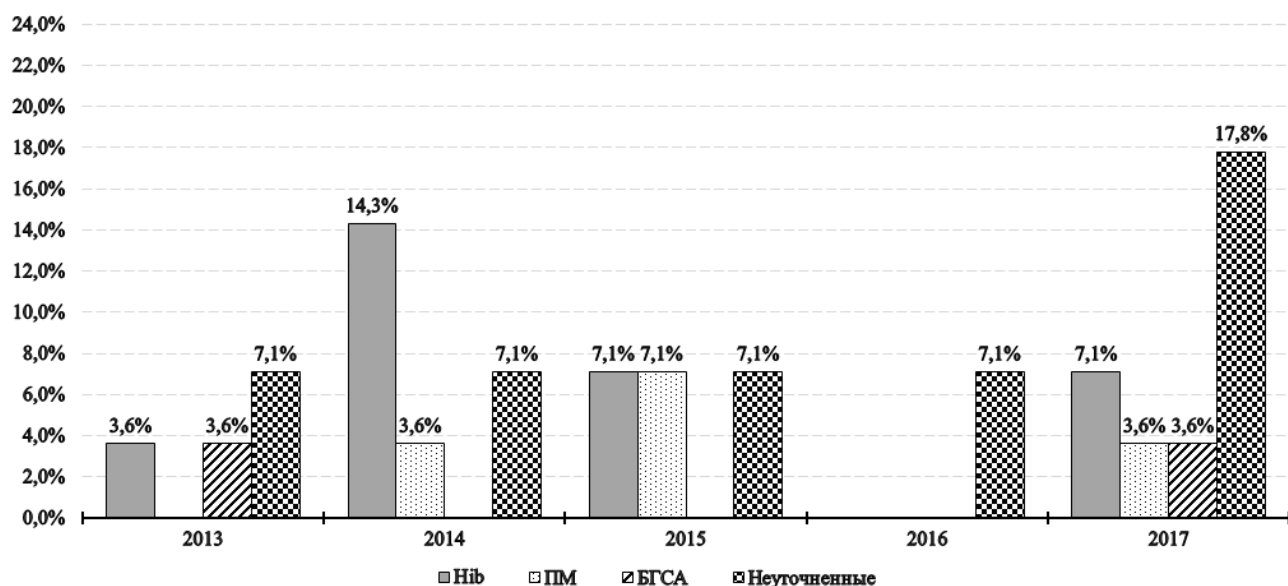


Рисунок 5. Заболеваемость бактериальным гнойным менингоэнцефалитом у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг.

Из 28 пациентов II группы, поступивших в ГБУЗ СК «Краевую специализированную клиническую инфекционную больницу» г. Ставрополя, было отмечено преобладание сельских жителей – 14 (50%) и городских жителей из районов и республик края – 10 (35,7%), местные жители составили всего 4 (14,3%) случая.

Установлена связь этиологического возбудителя с особенностями клинических проявлений заболевания наиболее часто диагностируемых бактериальных агентов, в нашем исследовании это – гемофильная палочка (Hib) и пневмококк (ППМ, *Str.pneum.*).

Жалобы и проявления неврологической симптоматики в дебюте, в динамике и продолжительность заболевания в зависимости от этиологического агента у больных II группы представлена в таблицах 8-10.

Таблица 8. Жалобы и проявления неврологической симптоматики в дебюте заболевания у больных во II группе в зависимости от этиологического агента (число больных, % от общего числа пациентов II группы, n=28)

Клинические симптомы	Hib (n=9; 32,1%)	ПМ (n=4; 14,3%)	БГСА (n=2; 7,1%)	Неуточненный (n=13; 46,4%)
Общеинфекционный с-м:				
-Т выше 38	8 (28,6%)	4 (14,3%)	2 (7,1%)	11 (39,3%)
-Т ниже 38	1 (3,6%)	-	-	1 (3,6%)
Общемозговые нарушения:				
- Рвота	7 (25%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	9 (32,1%)
- Головная боль	7 (25%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	9 (32,1%)
- Нарушение сознания	1 (3,6%)	-	-	2 (7,1%)
Менингеальный с-м	7 (25%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	9 (32,1%)

Таблица 9. Сроки появления неврологической симптоматики в динамике заболевания у больных II группы в зависимости от этиологического агента (M±m, сутки от начала заболевания)

Клинические симптомы	Hib (n=9; 32,1%)	ПМ (n=4; 14,3%)	БГСА (n=2; 7,1%)	Неуточненный (n=13; 46,4%)
1	2	3	4	5
Общемозговые нарушения:				
-Рвота	2,4±0,55	2,5±0,68	-	3,2±0,65
-Головная боль	2,5±0,47	2,7±0,43	-	3,2±0,25
- Нарушение сознания	3,1±0,77	2,8±0,54	5,2±0,83	4,3±1,33
Менингеальный с-м	2,5±0,47	2,7±0,43	-	3,2±0,25
Судорожный с-м	4,3±1,36	2,6±0,52	5,2±0,75	5,1±1,47
Пирамидные расстройства:				
Гемипарез левосторонний	-	-	5,6±0,45	13,3±0,72
Гемипарез правосторонний	-	3,1±0,56	-	9,2±0,84

## Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Парапарез нижний	-	4,6±0,68	-	9,1±0,53
Мозжечковые нарушения	3,1±0,52	-	-	9,1±0,47
Глазодвигательные нарушения	4,5±0,53	4,4±0,86	-	6,3±1,83
Поражение VII ЧН	4,2±0,71	5,1±0,46	8,2±0,34	5,5±3,52
Поражение VIII ЧН	3,1±0,43	-	-	4,2±0,56
Нарушение глотания	2,7±0,63	13,8±0,44	-	14,6±0,65

Таблица 10 - Продолжительность клинических симптомов заболевания у больных во II группе в зависимости от этиологического агента (M±m,сутки)

Клинические симптомы	Ниб (n=9; 32,1%)	ПМ (n=4; 14,3%)	БГСА (n=2; 7,1%)	Неуточненный (n=13; 46,4%)
1	2	3	4	5
Общеинфекционный с-м:				
-Т выше 38	4,4±0,34	10,2±1,33	9,6±1,47	7,8±1,96
-Т ниже 38	11,9±1,15	12,2±0,95	8,2±0,78	10,5±1,47
Всего Т	16,3±1,15	22,5±0,96	18,7±1,31	18,4±3,05
Общемозговые нарушения:				
-Рвота	5,1±0,44	3,5±0,6	5,2±0,87	3,9±0,46
-Головная боль	19,3±2,18	24,5±5,27	23,2±0,77	23,1±3,14
- Нарушение сознания	3,6±1,47	4,2±0,65	3,8±0,54	4,8±1,36
Менингеальный с-м	13,1±1,02	24,5±5,27	23,2±0,77	14,3±1,43
Судорожный с-м	2,2±0,41	6,1±1,17	3,6±0,56	5,5±0,93
Пирамидные расстройства:				
Гемипарез левосторонний	-	-	17,4±1,72	30,3±1,33
Гемипарез правосторонний	-	31,3±1,27	-	33,1±0,81



Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
Парапарез нижний	-	22,5±3,58	-	24,3±1,72
Мозжечковые нарушения	28,5±2,56	-	-	30,2±1,21
Глазодвигательн ые нарушения	13,7±2,88	18,5±6,58	-	17,8±5,37
Поражение VII ЧН	29,8±2,94	18,2±0,76	19,4±1,86	14,4±1,84
Поражение VIII ЧН	31,3±1,56	-	-	19,1±1,08
Нарушение глотания	3,1±0,45	3,3±0,52	-	6,6±0,48

Как видно из таблиц 8-10, при БГМЭФ дебют заболевания протекал в большинстве случаев с повышения температуры выше 38° С у 25 (89,3%) больных вне зависимости от этиологического возбудителя. Субфебрильная температура отмечена лишь в 3 (10,7 %) случаях в первый день заболевания. Для БГМЭФ была характерна продолжительная температурная реакция – от 15 до 24 дней. Отличительной особенностью МЭФ, вызванного *Str.pneumonia* и *Str. pyogenes* являлась продолжительная фебрильная температура, сменяющаяся на длительный субфебрилитет. В целом наиболее продолжительная температурная реакция наблюдалась при ПМ, составив 22,5±0,96 суток.

Из внецеребральных проявлений катаральный синдром в дебюте заболевания отмечен у 12 (42,8%) больных БГМЭФ, в большинстве случаев с *Hib* этиологией заболевания — 4 (14,3%). Гастроинтестинальный синдром в первый день заболевания наблюдался в 5 (17,8%) случаях, причем только у одного больного (3,6%) определен возбудитель - *Hib*. В единичных случаях симптомокомплекс был отмечен у больного с *Hib*- МЭФ (3,6%) и ПМ МЭФ (3,6%) с 3 по 5 день заболевания.

В первый день заболевания рвота была отмечена у большинства пациентов – в 20 (71,4%) случаях БГМЭФ, из них 8 (28,6%) - упорные срыгивания - у детей до года. В остальных 8 (28,6%) случаях – в динамике на 2-3 день заболевания вне зависимости от этиологического фактора, из которых у 4 (14,3%) детей -

срыгивания. Причем в 20 (71,4%) случаях рвота была многократной (от 5 до 8 раз в сутки), не приносящей облегчения, преобладая при Hib-инфекции – 8 (28,6%) больных, и наиболее продолжительной –  $5,1 \pm 0,44$  дней. Не превышала 2-3 раз в сутки лишь в 8 (28,6%) случаях БГМЭФ.

Головная боль в дебюте БГМЭФ зарегистрирована у 21 (75%) больного вне зависимости от этиологического возбудителя. В 2 (7,1%) случаях Hib-МЭФ появление головной боли было отмечено на 2-3 день заболевания. Сохранение цефалгического синдрома у больных при БГМЭФ коррелировало с продолжительными менингеальными знаками, осложненным течением заболевания (отек головного мозга).

Появление менингеального синдрома в первый день заболевания являлось характерным для БГМЭФ - 21 (75%) случай, включая весь симптомокомплекс у детей старше года, у детей до года - выбухание и пульсация большого родничка отмечены в 11 (39,3%) случаях. Также, в дебюте наблюдались вынужденное положение ребенка с запрокинутой головой, пронзительный «мозговой плач», общая гиперестезия у 19 (67,8%) больных. В динамике менингеальные знаки появлялись преимущественно на 2-3 день заболевания в 7 (25%) случаях БГМЭФ. При пневмококковом МЭФ менингеальный синдром был наиболее стойким -  $24,5 \pm 5,27$  суток.

Нарушение сознания в большинстве случаев - у 14 (50%) больных - регистрировалось со 2 по 5 день заболевания, причем в более ранние сроки при гемофильной – 6 (21,4%) и пневмококковой инфекции – 3 (10,7%) больных. Оглушение наблюдалось в 5 (17,8%) случаях, сопор – у 10 (35,7%), кома – у больного (3,6%) ПМ МЭФ, разная степень выраженности нарушения сознания (от оглушения до комы) – также при ПМ этиологии (3,6%) заболевания. Наиболее продолжительным сохранение нарушенного сознания было отмечено при стрептококковой этиологии, но не более 4-х дней:  $4,2 \pm 0,65$  при ПМ МЭФ.

Появление судорожного синдрома наблюдалось в основном с 3 по 6 день заболевания в 14 (50%) случаях, в более ранние сроки – при Str.pneumonia (на  $2,6 \pm 0,52$  сутки). У больных II группы регистрировались генерализованные тонико-

клонические судороги в 7 (25%) случаях, преобладая при пневмококковой этиологии (у 2 (7,1%) больных); клонические судороги – 4 (14,3%), тонические судороги конечностей – 3 (10,7%) случая. Также судорожный синдром, наиболее продолжительным и трудно поддающимся терапии, оказался при пневмококковом МЭФ –  $6,1 \pm 1,17$  дней. При других бактериальных агентах судороги сохранялись в течение 2-4 дней, благоприятно купировались.

Обращает на себя внимание раннее появление различных осложнений в острый период БГМЭФ у больных в зависимости от этиологического возбудителя, представленных в таблице 11.

Таблица 11. Развитие осложнений на фоне бактериального гнойного менингоэнцефалита в зависимости от этиологического возбудителя (число больных, % от общего числа пациентов II группы, n=28)

Осложнения	Нib (n=9; 32,1%)	ПМ (n=4; 14,3%)	БГСА (n=2; 7,1%)	Неуточненный (n=13; 46,4%)
Отек г/м	3 (10,7%)	2 (7,1%)	1(3,6%)	5 (17,8%)
Церебральная кома I-II ст	-	1(3,6%)	-	1(3,6%)
ИТШ	2 (7,1%)	-	-	-
Отек ДЗН	-	1(3,6%)	-	1 (3,6%)
ЧАЗН	-	-	-	2 (7,1%)
Гидроцефалия	1 (3,6%)	1(3,6%)	-	4 (14,3%)
Вентрикулит	-	1(3,6%)	-	4 (14,3%)
Субдуральная гематома	-	-	-	1(3,6%)
Абсцесс головного мозга	-	1(3,6%)	-	-
Эмпиема	-	-	-	1(3,6%)
ДВС-синдром	-	-	-	1 (3,6%)
Кардиопатия	-	2 (7,1%)	-	2 (7,1%)
Острая ДН	-	1(3,6%)	-	1(3,6%)

Так, развитие отека головного мозга отмечалось в 11 (39,3%) случаях БГМЭФ, с дислокационным синдромом и летальным исходом у больного пневмококковым МЭФ (3,6%); развитие церебральной комы I-II ст. – у 2 (7,1%)

больных; ИТШ – у 2 (7,1%) при Нib; инфекционной кардиопатии – в 4 (14,3%) случаях; ОДН – 2 (7,1%); гидроцефалии – 6 (21,4%); венитрикулита – у 5 (17,8%) больных. В единичных случаях зарегистрировано развитие: абсцесса головного мозга – 3,6% (*Str.pneumonia*); субдуральной гематомы – 3,6%; эмпиемы – 3,6%; ДВС-синдрома – 3,6%. Осложнения развивались преимущественно у больных при ПМ и Нib-МЭФ.

Проявления очаговой неврологической симптоматики в виде пирамидных нарушений наблюдались у 7 (25%) больных БГМЭФ с развитием: гемипарезов – в 4 (14,3%) случаях, нижнего парапареза – в 3 (10,7%) случаях с развитием тетрапареза в динамике – у больного (3,6%) *Str.pneumonia*. Причем преобладающим этиологическим агентом, приводящим к двигательным нарушениям и в более ранние сроки (на 3-5 день заболевания) при БГМЭФ, был пневмококк – 3 (10,7%) (таблица 12). Восстановление двигательных нарушений на фоне интенсивной терапии происходило в разные сроки: от 18 до 33 дней.

Мозжечковые нарушения при БГМЭФ были отмечены лишь в 3 (10,7%) случаях в динамике заболевания, из которых 2 (7,1%) – Нib МЭФ. Наблюдалась умеренно выраженная статодинамическая атаксия, сопровождающаяся диффузной мышечной гипотонией, горизонтальным нистагмом, скандированной речью. Стоит отметить наличие у данных пациентов острого воспалительного процесса ЛОР-органов (отит, гайморит, назофарингит). Продолжительность мозжечковых нарушений при Нib составила  $28,5 \pm 2,56$  суток.

Глазодвигательные нарушения (нейропатия III, VI пар ЧН) зарегистрированы в 11 (39,2%) случаях в основном с 4 по 7 день заболевания: у 2 (7,1%) больных с Нib и *Str.pneum.* – 2 (7,1%) больных. Сходящееся косоглазие наблюдалось у 6 (21,4%) больных, расходящееся косоглазие – 2 (7,1%), парез взора – у 3 (10,7%) больных вплоть до офтальмоплегии у одного пациента (3,6%). Причем в 4 (14,3%) случаях вовлечение в патологический процесс ядер III, VI пар ЧН сочеталось с двигательными нарушениями (геми-, тетрапарезом): пневмококк – 3,6%. Глазодвигательные нарушения длительно сохранялись при ПМ МЭФ – на протяжении  $18,5 \pm 6,58$  суток.

Нейропатия лицевого нерва (VII пары ЧН) по периферическому типу отмечена в 7 (25%) случаях в основном с 3 по 6 день заболевания, преобладая при Hib-инфекции — у 4 (14,3%) больных. Причем у 2 (7,1%) пациентов выявлен острый воспалительный процесс ЛОР-органов (отит, гайморит, этмоидит, назофарингит), при котором прозопапарез сочетался с вовлечением VIII пары ЧН - со снижением остроты слуха на одно ухо и развитием в дальнейшем нейросенсорной тугоухости у одного больного (3,6%). Нейропатия лицевого нерва по центральному типу наблюдалась у пациента с пневмококковым МЭФ (3,6%) в сочетании с пирамидными расстройствами. Наиболее продолжительно восстановление при нейропатии VII, VIII ЧН было отмечено при Hib-этиологии МЭФ (таблица 13).

Псевдобульбарные нарушения наблюдались в 3 (10,7%) случаях БГМЭФ в динамике заболевания на фоне развившегося отека головного мозга у больного с Hib (3,6%) и Str.pneum.(3,6%) этиологией.

При осмотре окулистом у большинства больных II группы выявлены изменения: ангиоретинопатия сетчатки обоих глаз – у 24 (85,7%) больных (во всех случаях с Hib и Str.pneum.), из которых с развитием: застойных явлений ДЗН - в 4 (14,3 %) случаях (у 3 (10,7%) больных с ПМ МЭФ); отека ДЗН – у 2 (7,1%) больных (3,6% - Str.pneum). Причем изменения на глазном дне могут появляться в более поздние сроки при повышенном внутричерепном давлении, даже при наличии уже развившегося отека головного мозга.

В ранний восстановительный период, на момент выписки больного из стационара, сохранились остаточные проявления (неврологический дефицит) на фоне перенесенного БГМЭФ (более 30 суток от начала заболевания) - у 8 (28,6%) больных, представленные в таблице 12.

Таблица 12. Остаточные проявления (неврологический дефицит) на фоне перенесенного гнойного МЭФ в зависимости от этиологического возбудителя (число больных, % от общего числа пациентов II группы, n=28)

Осложнения	Ніб (n=9; 32,1%)	ПМ (n=4; 14,3%)	БГСА (n=2; 7,1%)	Неуточненный (n=13; 46,4%)
1	2	3	4	5
Гемипарез	-	1 (3,6%)	-	2 (7,1%)
Тетрапарез	-	1 (3,6%)	-	-
Атактический с-м	1 (3,6%)	-	-	1 (3,6%)
Глазодвигательные нарушения	-	1 (3,6%)	-	2 (3,6%)
Прозопарез	1 (3,6%)	-	-	-
Нейросенсорная тугоухость	1 (3,6%)	-	-	-

Так, сохранение двигательных нарушений с развитием: гемипареза – в 3 (10,7%) случаях (у больного (3,6%) с ПМ МЭФ); тетрапареза – у больного (3,6% Str.pneum); сохранение мозжечковых нарушений со стойким атактическим синдромом - у больного с Ніб-МЭФ (3,6%); глазодвигательных нарушений с развитием сходящегося косоглазия - в 3 (10,7%) случаях (3,6% - Str. pneum.); поражения лицевого нерва с сохраняющимся прозопарезом у одного пациента при гемофильном МЭФ (3,6%); развития нейросенсорной тугоухости у больного (3,6%) с Ніб-МЭФ. Причем в 3 (10,7%) случаях БГМЭФ отмечалось сочетание клинических нарушений, чаще двигательных и глазодвигательных расстройств. Как видно из таблицы 12, стойкий неврологический дефицит сохранился в основном у больных после пневмококкового и гемофильного МЭФ.

#### **ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

С прогностической целью исследовался уровень содержания ФРН в ЦСЖ и сыворотке крови у детей с установленным этиологическим возбудителем ЭФ/МЭФ (n=67) в динамике инфекционного процесса: в дебюте, в острый период заболевания и период ранней реконвалесценции, учитывая и возрастные показатели пациентов.

Также мы попытались установить связь уровня содержания ФРН с уровнем общего белка в крови и ликворе в динамике заболевания в зависимости от возраста пациентов.

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. В основном, 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.

Так, по данным авторов [Соколова М.Г. 2014; Красноруцкая О.Н. и др. 2016; Falcini F. et al. 1996] у здоровых детей уровень ФРН в крови варьировал в следующих пределах, в возрасте до года: 75-220 пг/мл, от 1 до 3 лет: 75-220 пг/мл, от 3 лет 1 месяца до 7 лет: 190-230 пг/мл, от 8 до 12 лет: 230-340 пг/мл, от 13 до 16 лет: 500-1000 пг/мл.

По данным [Hochhaus F. et al., 2001] уровень ФРН в ликворе у здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 14,3 лет был в пределах 1-68 пг/мл.

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, в нашем исследовании 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 мес 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.

В нашем исследовании 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 ( $p > 0,1$ ).

Используя критерий достоверности Стьюдента, было проведено сравнение уровня концентрации ФРН в сыворотке крови и ликворе у пациентов I и II группы с показателями контрольной группы ( $n=50$ ), учитывая возрастные различия (таблица 13-29).

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).

#### **4.1. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей до года с вирусным и бактериальным ЭФ/МЭФ.**

- **Благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением:** в I группе составили 3 (4,5%) случая со смешанным герпетическим (ВПГ1,2+ЦМВ5) ЭФ; во II группе – 5 (17,8%) больных: 4 (14,3%) с Нiв МЭФ, 1 (3,6%) ПМ МЭФ.



При благоприятном течении ЭФ/МЭФ в дебюте заболевания у пациентов I группы (с вирусным ЭФ) на фоне выраженных явлений интоксикации, признаков ВЧГ не было отмечено статистически значимых изменений уровня различных показателей ликвора по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,1$ ). У пациентов II группы в дебюте также выраженный общеинфекционный синдром, проявления ВЧГ, менингеальная симптоматика сопровождались плеоцитозом и повышенным уровнем белка в ликворе, что укладывается в типичные клиничко-лабораторные параметры при бактериальной этиологии МЭФ уже в первые дни заболевания ( $p < 0,001$ ). Однако, в дебюте ЭФ/МЭФ у больных как I, так и II группы ФРН в ликворе не регистрировался. Аналогично, статистически значимых различий показателей крови в дебюте заболевания у обследованных I и II группы по сравнению со здоровыми детьми не наблюдалось ( $p > 0,1$ ).

В остром периоде наблюдались различные неврологические проявления: коматозно-судорожный синдром, псевдобульбарная симптоматика, вовлечение VI и VII ЧН - у больных как I, так и II группы. Отмечались максимальные изменения показателей ликвора и крови у всех обследуемых в острый период ЭФ/МЭФ в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Так, у пациентов I группы со смешанным герпетическим ЭФ на фоне умеренного лимфоцитарного плеоцитоза ( $24,4 \pm 1,7 \times 10^6/\text{л}$ ;  $p < 0,01$ ) наблюдалось статистически значимое повышение уровня белка ( $0,78 \pm 0,15$  г/л;  $p = 0,05$ ) и ФРН в ликворе ( $318 \pm 3,8$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми детьми. Причем повышенные значения ФРН в ликворе в острый период при вирусной этиологии заболевания превосходили показатели ФРН детей II группы с Ниб- и ПМ МЭФ ( $301 \pm 2,57$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Также уровень ФРН в ликворе у больных I и II группы в острый период заболевания был статистически выше по сравнению с показателями ФРН в крови ( $p < 0,001$ ). Данный факт можно объяснить наличием у всех этих обследованных детей ВУИ (ВПГ+ЦМВ) с развитием стойкого судорожного, гипертензионно-гидроцефального синдромов, подтвержденные нейровизуализационными методами (МРТ, КТ головного мозга): признаки гидроцефалии, очаги поражения в лобной/височной/теменной области больших полушарий. В единичных случаях по

данным МРТ, КТ зафиксированы сосудистые аномалии в виде мальформации в области полушария мозжечка, частичная агенезия мозолистого тела. Повышенное содержание ФРН в ликворе у детей до года в острый период заболевания мы рассматриваем как компенсаторный механизм, адаптивную реакцию головного мозга для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов. Этот факт подтверждает интратекальное производство ФРН астроцитами в более ранние сроки при благоприятном течении заболевания.

В период ранней реконвалесценции в клинической картине наблюдалась положительная динамика основных неврологических симптомов. На фоне нормализации цитоза и уровня белка в ликворе у больных I группы наблюдалось снижение концентрации ФРН ( $277 \pm 3,2$  пг/мл), однако полной нормализации показателей ФРН не происходит ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми детьми. У пациентов II группы на фоне сохранения умеренного плеоцитоза и повышенного уровня белка в ликворе в период ранней реконвалесценции, показатели ФРН ликвора были статистически ниже ( $233 \pm 4,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) в сравнении с I группой. Также, при нормализации уровня лейкоцитов и белка в крови у больных I и II группы, уровень ФРН статистически превосходит показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и ниже таковых значений ФРН в ликворе ( $p < 0,001$ ) в период ранней реконвалесценции. Аналогично, концентрация ФРН в крови у детей с вирусной этиологией заболевания статистически выше ( $p < 0,01$ ) показателей больных с бактериальным МЭФ.

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей до года с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 13-14.

Таблица 13. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей до года с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=8)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
норма	14-15	0,25-0,35	0-10	14-15	0,25-0,35	0-10	14-15	0,25-0,35	0-10
К (10)	6,7±0,7	0,28±0,04	6,07±0,37	6,7±0,7	0,28±0,04	6,07±0,37	6,7±0,7	0,28±0,04	6,07±0,37
I (3)	5,7±0,4	0,38±0,06	-	24,4±1,7	0,78±0,15	318±3,8	5,4±0,52	0,37±0,03	277±3,2
II (5)	393±14,6	1,02±0,03	-	1438±92,37	1,57±0,02	301±2,57	22,6±5,1	0,67±0,06	233±4,4
p (K/I)	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	0,05	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001
p (K/II)	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	0,01	<0,001
p (I/II)	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	0,01	<0,001

Таблица 14. Динамика уровня ФРН в крови у детей до года с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=8)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	5,5-12,5	46-68	50-140	5,5-12,5	46-68	50-140	5,5-12,5	46-68	50-140
К (10)	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8
I (3)	10,7±0,7	63,5±0,5	72,7±6,2	14,9±0,6	72,5±0,5	213±4,5	9,5±1,1	62,8±1,2	157,8±3,6
II (5)	10,4±1,7	65,3±0,8	68,3±3,7	19,7±1,8	72,8±0,3	190±3,8	9,8±0,7	62,7±1,8	124,3±2,7
p (K/I)	>0,1	0,05	>0,1	0,05	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001
p (K/II)	>0,1	0,01	>0,1	0,01	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001
p (I/II)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	<0,01

• **Неблагоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося формированием неврологического дефицита:** в I группе составили 4 (6,06%) больных: 3 (4,5%) со смешанным герпетическим (ВПГ1,2+ЦМВ5) ЭФ/МЭФ, 1 (1,5%) с развитием ЭМПРН ЭВ-этиологии; во II группе – 1 (3,6%) случай ПМ МЭФ.

В дебюте ЭФ/МЭФ несмотря на выраженные общеинфекционный, общемозговые и менингеальные симптомы у пациентов I и II группы, ФРН в ликворе не регистрировался, а уровень ФРН в крови был статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми ( $p$  (К/I)  $<0,05$ ;  $p$  (К/II)  $<0,001$ ).

В остром периоде при формировании очаговой неврологической симптоматики с развитием судорожного синдрома, двигательных нарушений с преобладанием гемипарезов у больных как I, так и II группы наблюдалось увеличение числа клеток (плеоцитоз: лимфоцитарный и нейтрофильный, соответственно группам) и уровня белка в ликворе. Уровень ФРН в ликворе в острый период у детей I и II группы оставался низким в сравнении с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). По данным МРТ отмечались зоны с гиперинтенсивным МР-сигналом, при КТ – гиподенсивные зоны в подкорковых структурах полушарий, височно-теменно-затылочной областях, признаки гидроцефалии, асимметричного расширения боковых желудочков головного мозга. В крови также на фоне умеренного повышения уровня лейкоцитов и белка, статистически значимых изменений концентрации ФРН у пациентов I и II группы по сравнению со здоровыми детьми не отмечалось ( $p > 0,1$ ).

В период ранней реконвалесценции на фоне нормализации уровня цитоза в ликворе у больных I группы, оставался повышенный уровень белка в ликворе ( $0,66 \pm 0,04$  г/л;  $p < 0,01$ ), в сравнении с контрольной группой. У пациентов II группы наблюдалось длительное отсутствие санации ликвора ( $180 \pm 7,66 \times 10^6$ /л;  $p < 0,001$ ), уровень белка также оставался повышенным ( $0,71 \pm 0,05$  г/л;  $p < 0,01$ ). Четко прослеживается прямая корреляционная связь белка с ФРН в ликворе, концентрация которого достигает максимальных цифр именно в период ранней реконвалесценции ( $p < 0,001$ ). Причем показатели ФРН больных I группы ( $565 \pm 9,88$  пг/мл) статистически выше ( $p < 0,001$ ) значений пациентов II группы ( $338 \pm 5,78$

пг/мл). В крови на фоне нормализации уровня лейкоцитов, белка также отмечалось статистически значимые изменения концентрации ФРН по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ). Значения ФРН в крови у обследуемых I группы ( $463,5 \pm 3,76$  пг/мл) были выше, чем при бактериальной этиологии МЭФ ( $p < 0,001$ ). Также уровень ФРН в ликворе у больных I и II группы в период ранней реконвалесценции заболевания был статистически выше по сравнению с показателями ФРН в крови ( $p < 0,001$ ). Что доказывает патогенетические аспекты ФРН, указывая на активацию астроглии, и начало процессов регенерации в головном мозге в более отдаленные сроки при неблагоприятном течении ЭФ/МЭФ.

Исключение составил пациент с ЭМПРН энтеровирусной этиологии, при которой концентрация ФРН в период ранней реконвалесценции была статистически выше в крови ( $660$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), чем в ликворе. По данным МРТ головного мозга без очагового поражения. Этот случай показывает активацию ПНС, активную продукцию ФРН в особенности шванновскими клетками.

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей до года с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 15-16.

Таблица 15. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей до года с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита ( $n=5$ )

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	14-15	0,25-0,35	0-10	14-15	0,25-0,35	0-10	14-15	0,25-0,35	0-10
К (10)	$6,7 \pm 0,7$	$0,28 \pm 0,04$	$6,07 \pm 0,37$	$6,7 \pm 0,7$	$0,28 \pm 0,04$	$6,07 \pm 0,37$	$6,7 \pm 0,7$	$0,28 \pm 0,04$	$6,07 \pm 0,37$
I (4)	$6,3 \pm 1,4$	$0,37 \pm 0,03$	-	$23,8 \pm 5,82$	$0,8 \pm 0,06$	$14,7 \pm 3,42$	$7,1 \pm 2,44$	$0,66 \pm 0,04$	$565 \pm 9,88$
II (1)	$774 \pm 1,12$	$0,99 \pm 0,33$	-	$2220 \pm 8,2$	$1,34 \pm 0,05$	$10 \pm 2,5$	$180 \pm 7,66$	$0,71 \pm 0,05$	$338 \pm 5,78$
$p$ (К/I)	$>0,1$	$>0,1$	$>0,1$	$<0,05$	$<0,01$	$>0,05$	$>0,1$	$<0,01$	$<0,001$
$p$ (К/II)	$<0,001$	$>0,05$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$
$p$ (I/II)	$<0,001$	$>0,1$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,001$	$>0,1$	$<0,001$

Таблица 16. Динамика уровня ФРН в крови у детей до года с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=5)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	5,5-12,5	46-68	50-140	5,5-12,5	46-68	50-140	5,5-12,5	46-68	50-140
К (10)	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8	10,4±0,7	60,6±0,7	58,6±1,8
I (4)	7,15±1,55	63,8±0,65	45±3,5	11,5±1,8	70,2±1,2	61,5±5,22	6,9±0,7	67,9±0,8	463,5±3,76
II (1)	15,7±0,8	66,3±1,4	30±2,44	23,7±1,45	72,8±0,4	55±1,72	9,9±0,82	67,2±0,5	222±6,37
P (K/I)	>0,05	<0,05	<0,05	>0,1	<0,01	>0,1	<0,05	<0,01	<0,001
P (K/II)	<0,01	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	<0,01	<0,001
P (I/II)	<0,01	>0,1	<0,05	<0,01	>0,05	>0,1	0,05	>0,1	<0,001

#### 4.2. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 1 до 3 лет с вирусным и бактериальным ЭФ/МЭФ.

- **Благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением:** в I группе составили 7 (10,6%) случаев: 3 (4,5%) больных со смешанным герпетическим (ВПГ1,2+ЦМВ5) ЭФ, 1 (1,5%) – с ветряночным ЭФ, 3 (4,5%) пациента с энтеровирусным ЭФ/МЭФ; во II группе – 4 (14,3%) больных: 3 (10,7%) с Нiв МЭФ, 1 (3,6%) ПМ МЭФ.

В дебюте заболевания у пациентов I группы был отмечен нормальный уровень клеток и белка в ликворе, зафиксированы минимальные значения уровня ФРН (10,8±1,33 пг/мл), статистически не отличающиеся от показателей контрольной группы (p>0,05). У больных II группы в дебюте МЭФ статистически значимых изменений ФРН в ликворе также не наблюдалось (p>0,1). В крови в дебюте заболевания у пациентов I, и II группы значимых различий содержания ФРН в сравнении со здоровыми детьми не было отмечено (p>0,05).

В остром периоде у больных I группы наблюдались различные неврологические проявления в зависимости от этиологического агента: так, у больных со смешанным герпетическим ЭФ – развитие судорожного синдрома, умеренного верхнего монопареза, нижнего парапареза, лобной атаксии с моторной дизартрией, глазодвигательных нарушений (пареза взора), на КТ головного мозга: гиподенсивные очаги лобно-височно-теменной области, признаки гидроцефалии. У данных пациентов уровень ФРН в ликворе в острый период был выше, чем в крови ( $p < 0,01$ ). При ветряночном ЭФ наблюдалась типичная мозжечковая симптоматика с умеренно выраженной атаксией, головокружением, скандированной речью, интенционным тремором и мышечной гипотонией в конечностях. Однако при нейровизуализации очагов поражения в головном мозге не было выявлено и уровень ФРН в крови был выше, чем в ликворе ( $p < 0,01$ ). Аналогично, при энтеровирусном ЭФ/МЭФ несмотря на тяжелое течение заболевания, развитие в острый период у больных гемипарезов, атаксии, невралгии лицевого нерва, очагов поражения по данным нейровизуализации (КТ, МРТ) не зафиксировано. При этом уровень ФРН в острый период также был статистически выше в крови, чем в ликворе ( $p < 0,01$ ). У больных II группы в острый период неврологическая симптоматика проявлялась преимущественно двигательными нарушениями - при ПМ МЭФ, вовлечением черепных нервов (III, VI, VII) - при Нiв. Однако при нейровизуализации очагов поражения в головном мозге не было выявлено и уровень ФРН в крови был статистически выше, чем в ликворе ( $p < 0,01$ ). Анализируя полученные данные в таблице видно, что в острый период на фоне повышения уровня белка, плеоцитоза в ликворе и лейкоцитоза в крови происходит увеличение содержания ФРН, показатели которого статистически выше у пациентов I группы ( $p < 0,01$ ) по сравнению со II группой. В целом уровень ФРН в крови у обследуемых и I, и II группы статистически выше ( $p < 0,01$ ) показателей ФРН в ликворе. А содержание ФРН в крови в острый период у детей от 1 до 3 лет превосходит ( $p < 0,001$ ) таковые показатели обследуемых в группе до года при благоприятном течении заболевания.

В период ранней реконвалесценции происходило полное регрессирование неврологической симптоматики с сохранением умеренного астенического синдрома у больных при благоприятном течении заболевания. У пациентов I группы на фоне нормализации цитоза и уровня белка в ликворе наблюдалось снижение концентрации ФРН ( $218 \pm 6,8$  пг/мл), однако полной нормализации показателей ФРН не происходит. У пациентов II группы на фоне сохранения умеренного плеоцитоза и повышенного уровня белка в ликворе в период ранней реконвалесценции, показатели ФРН ликвора были статистически ниже ( $118 \pm 4,6$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) в сравнении с I группой. Несмотря на нормализацию уровня лейкоцитов и белка в крови у больных I и II группы, показатели ФРН статистически выше, чем в ликворе ( $p < 0,01$ ). Причем у обследованных детей в этой возрастной категории уровень ФРН в крови у детей I группы в период ранней реконвалесценции ( $261 \pm 10,4$  пг/мл) был статистически выше в сравнении со II группой ( $p < 0,01$ ).

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 1 до 3 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 17-18.

Таблица 17. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 1 до 3 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=11)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/л$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	10-14	0,2-0,3	0-10	10-14	0,2-0,3	0-10	10-14	0,2-0,3	0-10
K (10)	$5,67 \pm 0,6$	$0,26 \pm 0,03$	$7,6 \pm 0,6$	$5,67 \pm 0,6$	$0,26 \pm 0,03$	$7,6 \pm 0,6$	$5,67 \pm 0,6$	$0,26 \pm 0,03$	$7,6 \pm 0,6$
I (7)	$5,4 \pm 0,7$	$0,44 \pm 0,11$	$10,8 \pm 1,33$	$22,8 \pm 4,6$	$0,69 \pm 0,17$	$343 \pm 6,4$	$5,6 \pm 0,63$	$0,36 \pm 0,04$	$218 \pm 6,8$
II (4)	$576,8 \pm 18,3$	$0,87 \pm 0,04$	$7,4 \pm 1,2$	$1719 \pm 21,3$	$1,4 \pm 0,06$	$180 \pm 7,2$	$20,8 \pm 3,2$	$0,47 \pm 0,03$	$118 \pm 4,6$
p (K/I)	$>0,1$	$>0,05$	$>0,05$	0,01	0,05	$<0,001$	$>0,1$	$>0,05$	$<0,001$
p (K/II)	$<0,001$	$<0,001$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	0,01	0,01	$<0,001$
p (I/II)	$<0,001$	0,001	$>0,1$	$<0,001$	0,001	$<0,001$	0,01	$>0,05$	$<0,001$



Таблица 18. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 1 до 3 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=11)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (птг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (птг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (птг/мл)
норма	6-12	56-75	75-200	6-12	56-75	75-200	6-12	56-75	75-200
К (10)	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±4,25	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±4,25	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±4,25
I (7)	11,57±2,07	67,3±1,03	105±6,7	16,1±0,9	77,8±0,06	398±18,6	10,2±1,46	66,8±1,1	261±10,4
II (4)	12,2±0,6	68,4±1,1	98±5,8	23,8±1,4	78,5±0,42	305±15,7	13,1±1,2	67,6±1,3	225±9,22
p (К/I)	>0,1	>0,1	>0,05	0,001	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001
p (К/II)	0,05	>0,05	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,1	<0,001
p (I/II)	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,05	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01

• **Неблагоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося формированием неврологического дефицита:** в I группе составили 7 (10,6%) больных: 5 (7,6%) со смешанным герпетическим (ВПГ1,2+ЦМВ5) ЭФ/МЭФ, 1 (1,5%) с ветряночным МЭФ, 1 (1,5%) с энтеровирусным ЭФ; во II группе – 2 (7,1%) больных: 1 (3,6%) с Нib МЭФ, 1 (3,6%) ПМ МЭФ с летальным исходом.

В дебюте ЭФ/МЭФ у пациентов I и II группы несмотря на выраженные общеинфекционный, общемозговые и менингеальные симптомы ФРН в ликворе не регистрировался, а уровень ФРН в крови был статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,01$ ).

В остром периоде появление очаговой неврологической симптоматики у больных I группы было представлено трудно купируемым судорожным синдромом, развитием гидроцефалии, пирамидных расстройств с преобладанием тетрапареза – при смешанном герпетическом ЭФ/МЭФ, выраженных мозжечковых нарушений – при ветряночном и энтеровирусном ЭФ/МЭФ. У пациентов II группы –

мозжечковые нарушения и вовлечение VII пары ЧН - при гемофильном МЭФ, развитие тетрапареза, глазодвигательных нарушений с комплексом тяжелых осложнений и неблагоприятным исходом - при пневмококковом МЭФ. По данным КТ, МРТ подтвержденные очаги поражения, топографически соответствующие клинической картине больных. У обследованных как I, так и II группы наблюдалось увеличение числа клеток и уровня белка в ликворе. Показатель ФРН в ликворе в острый период у детей I, и II группы оставался низким в сравнении с контрольной группой ( $p > 0,1$ ). В крови также на фоне умеренного повышения уровня лейкоцитов и белка, статистически значимых изменений концентрации ФРН у пациентов I и II группы по сравнению со здоровыми детьми не отмечалось ( $p > 0,1$ ).

В период ранней реконвалесценции несмотря на нормализацию уровня цитоза в ликворе у больных I группы, уровень белка оставался повышенным ( $0,49 \pm 0,08$  г/л,  $p < 0,01$ ). У пациентов II группы наблюдалось длительное отсутствие санации ликвора ( $70,8 \pm 8,41 \times 10^6$ /л), уровень белка также оставался повышенным ( $0,7 \pm 0,09$  г/л). Четко прослеживается прямая корреляционная связь белка с ФРН в ликворе, концентрация которого достигает максимальных цифр именно в период ранней реконвалесценции ( $p < 0,001$ ). Причем показатели ФРН больных I группы ( $742 \pm 16,76$  пг/мл) статистически выше ( $p < 0,001$ ) показателей ФРН в ликворе пациентов II группы ( $390 \pm 11,46$  пг/мл), и превосходят показатели обследованных детей в группе до года с неблагоприятным течением заболевания ( $p I < 0,001$ ;  $p II < 0,05$ ). В крови на фоне нормализации уровня лейкоцитов, белка также отмечалось статистически значимые изменения концентрации ФРН в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Значения ФРН в крови у обследуемых с вирусным ЭФ/МЭФ были выше, чем при бактериальной этиологии МЭФ ( $p < 0,001$ ). Также уровень ФРН в ликворе у больных I и II группы в период ранней реконвалесценции заболевания был статистически выше по сравнению с показателями ФРН в крови ( $p I < 0,001$ ;  $p II < 0,05$ ).

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 1 до 3 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 19-20.

Таблица 19. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 1 до 3 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=9)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	10-14	0,2-0,3	0-10	10-14	0,2-0,3	0-10	10-14	0,2-0,3	0-10
К (10)	5,67±0,6	0,26±0,03	7,6±0,6	5,67±0,6	0,26±0,03	7,6±0,6	5,67±0,6	0,26±0,03	7,6±0,6
I (7)	5,9±1,9	0,36±0,04	-	16,4±4,66	0,54±0,09	15,7±5,8	6,7±1,22	0,49±0,08	742±16,76
II (2)	582±9,23	0,78±0,09	-	2237±3,45	1,36±0,04	14,3±4,44	70,8±8,41	0,7±0,09	397±11,46
p (K/I)	>0,1	>0,05	>0,1	0,05	<0,05	>0,1	>0,1	<0,01	<0,001
p (K/II)	<0,001	<0,05	>0,1	<0,001	<0,01	>0,1	<0,001	<0,05	<0,001
p (I/II)	<0,001	<0,01	>0,1	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	>0,05	<0,001

Таблица 20. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 1 до 3 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=9)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
норма	6-12	56-75	75-200	6-12	56-75	75-200	6-12	56-75	75-200
К (10)	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±1,2	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±1,2	9,3±0,8	65,7±0,8	91,6±1,2
I (7)	10,1±0,8	65,9±0,4	76±3,47	14,1±0,94	77,6±0,9	96±4,6	9,5±0,65	65,7±0,9	549,3±15,23
II (2)	10,5±1,3	68,2±0,3	49,5±0,77	24,2±0,67	79,1±0,4	87±5,4	10,4±1,12	68,1±0,53	319±12,07

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P (K/I)	>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1	<0,001
P (K/II)	>0,1	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01
P (I/II)	>0,1	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	>0,1	>0,1	>0,05	<0,001

#### 4.3. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 3 до 7 лет с вирусным и бактериальным ЭФ/МЭФ.

- **Благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением:** только пациенты I группы - 12 (18,2%) случаев: 8 (12,1%) больных с энтеровирусным ЭФ/МЭФ, 3 (4,5%) – с ветряночным ЭФ, 1 (1,5%) – с герпетическим (ВПГ 1,2) МЭФ.

В дебюте вирусного ЭФ/МЭФ на фоне явлений интоксикации, общемозговой симптоматики не было отмечено значимых изменений уровня клеток и белка в ликворе, зафиксированы минимальные значения уровня ФРН ( $12,8 \pm 1,2$  пг/мл), статистически не отличающиеся от показателей контрольной группы ( $p > 0,1$ ). В крови в дебюте заболевания также значимых различий содержания ФРН в сравнении со здоровыми детьми не было отмечено ( $p > 0,05$ ).

В остром периоде у больных I группы отмечалось появление менингеальной и неврологической симптоматики в зависимости от этиологического агента: так, у большинства обследуемых с энтеровирусным ЭФ/МЭФ – более легкое течение в сравнении с группой больных от 1 до 3 лет: мозжечковые нарушения, в единичном случае развитие судорожного синдрома, гемипареза; с ветряночным ЭФ также – мозжечковая симптоматика. Однако при нейровизуализации очагов поражения в головном мозге у данных пациентов не было выявлено и уровень ФРН в крови был выше, чем в ликворе ( $p < 0,001$ ), а также выше в сравнении с таковыми показателями крови обследуемых в возрастной группе от 1 до 3 лет ( $p < 0,001$ ). Исключение составил лишь пациент с герпетическим (ВПГ1,2) МЭФ: с развитием сенсомоторной дизартрии, нейропатии лицевого нерва, на КТ головного мозга: гиподенсивные очаги лобно-височной области, атрофические изменения мозжечка.

В данном случае уровень ФРН в ликворе в острый период был выше, чем в крови ( $p < 0,01$ ). В целом уровень ФРН в острый период при благоприятном течении заболевания был статистически выше в крови ( $504,2 \pm 16,3$  пг/мл), чем в ликворе ( $p < 0,01$ ).

В период ранней реконвалесценции наблюдалась положительная динамика неврологической симптоматики с сохранением умеренного астенического синдрома у всех обследованных больных. В ликворе на фоне нормализации цитоза и уровня белка наблюдалось снижение концентрации ФРН ( $181,7 \pm 7,6$  пг/мл), однако полной нормализации показателей ФРН не происходит, статистически превосходят показатели здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Несмотря на нормализацию уровня лейкоцитов и белка в крови у больных с вирусным ЭФ/МЭФ, показатели ФРН статистически выше, чем в ликворе ( $p < 0,001$ ).

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 3 до 7 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 21-22.

Таблица 21. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 3 до 7 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=12)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	7-10	0,2-0,3	10-68	7-10	0,2-0,3	10-68	7-10	0,2-0,3	10-68
К (10)	$4,8 \pm 0,5$ 7	$0,27 \pm 0,03$	$11,7 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,5$ 7	$0,27 \pm 0,03$	$11,7 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,5$ 7	$0,27 \pm 0,03$	$11,7 \pm 0,3$
I (12)	$7,1 \pm 1,1$ 2	$0,33 \pm 0,07$	$12,8 \pm 1,2$	$18,4 \pm 5,41$	$0,5 \pm 0,06$	$368,5 \pm 8,4$	$6,9 \pm 0,78$	$0,38 \pm 0,05$	$181,7 \pm 7,6$
P (K/I)	$>0,05$	$>0,1$	$>0,1$	0,05	0,01	$<0,001$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,001$

Таблица 22. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 3 до 7 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=12)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	6-11	52-78	200-220	6-11	52-78	200-220	6-11	52-78	200-220
К (10)	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6
I (12)	10,1±1,45	68,5±1,02	225±4,4	12,8±1,7	78,4±0,08	504,2±16,3	8,5±0,9	66,7±1,2	358±15,2
p (K/I)	>0,1	>0,05	>0,05	0,05	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001

• **Неблагоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося формированием неврологического дефицита:** только пациенты I группы - 5 (7,6%) случаев: энтеровирусной этиологии - 4 (6,1%) больных с ЭФ/МЭФ, 1 (1,5%) – с развитием ЭМПРН.

В дебюте заболевания у всех пациентов отмечены выраженные явления интоксикации, проявления общемозговой симптоматики. Были отмечены минимальные значения ФРН в ЦСЖ (14,8±1,73 пг/мл), статистически не отличающиеся от показателей контрольной группы (p>0,05). А уровень ФРН в крови был статистически ниже в сравнении с группой сравнения (p<0,01).

В остром периоде наблюдалось появление менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики, представленной двигательными нарушениями: развитием моно-, геми-, трипарезов; мозжечковыми нарушениями, вовлечением в патологический процесс ЧН (VII пары), в том числе и чувствительными нарушениями – при развитии ЭМПРН. По данным КТ (МРТ) подтвержденные очаги поражения, топографически соответствующие клинической картине больных: зоны с гипо- (гипер- при МРТ) интенсивным сигналом правой/левой лобной/височной/теменной долей, ножек мозжечка, подкорковых структур,

расширение субарахноидального пространства мозжечка. У обследованных больных наблюдалось значимое увеличение числа клеток, лейкоцитов и уровня белка в ликворе и крови в сравнении с контрольной группой. Однако статистически значимых изменений концентрации ФРН ни в ликворе, ни в крови в острый период у пациентов I группы в сравнении со здоровыми детьми не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В период ранней реконвалесценции у пациентов I группы, несмотря на вирусную этиологию заболевания, наблюдалось длительное отсутствие санации ликвора ( $7,8 \pm 0,67 \times 10^6/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), уровень белка также оставался повышенным ( $0,48 \pm 0,06$  г/л,  $p < 0,05$ ), сохранялся очаговый неврологический дефицит. Также прослеживается прямая корреляционная связь белка с ФРН в ликворе, концентрация которого достигает максимальных цифр именно в период ранней реконвалесценции ( $818 \pm 23,5$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Причем показатели ФРН в ликворе больных с вирусным ЭФ/МЭФ статистически выше ( $p < 0,05$ ) показателей обследованных детей в группе от 1 до 3 лет с неблагоприятным течением заболевания. В крови на фоне нормализации уровня лейкоцитов, белка также отмечалось статистически значимые изменения концентрации ФРН в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Также уровень ФРН в ликворе у больных в период ранней реконвалесценции ЭФ/МЭФ был статистически выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями ФРН в крови при неблагоприятном течении заболевания.

Исключение составил пациент с ЭМПРН энтеровирусной этиологии, при которой концентрация ФРН в период ранней реконвалесценции была статистически выше в крови ( $860$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), чем в ликворе. Этот случай показывает активацию ПНС, активную продукцию ФРН в особенности шванновскими клетками.

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 3 до 7 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 22-23.

Таблица 22. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 3 до 7 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=5)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)
норма	7-10	0,2-0,3	10-68	7-10	0,2-0,3	10-68	7-10	0,2-0,3	10-68
К (10)	4,8±0,5 7	0,27±0,03	11,7±0,3	4,8±0,5 7	0,27±0,03	11,7±0,3	4,8±0,5 7	0,27±0,03	11,7±0,3
I (5)	9,2±1,8	0,39±0,09	14,8±1,73	33,8±8,67	0,7±0,09	35±9,55	7,8±0,67	0,48±0,06	818±23,5
p (K/I)	>0,05	>0,1	>0,05	0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,001

Таблица 23. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 3 до 7 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=5)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)
норма	6-11	52-78	200-220	6-11	52-78	200-220	6-11	52-78	200-220
К (10)	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6	8,2±0,65	66,1±0,76	210±5,6
I (5)	9,3±0,45	72,1±1,05	145±9,78	12,2±0,76	80,3±1,37	233±17,6	8,6±0,87	71,7±1,67	647±26,46
p (K/I)	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	<0,05	<0,001

#### 4.4. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 8 до 12 лет с вирусным и бактериальным ЭФ/МЭФ.

- **Благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением:** только пациенты I группы - 9 (13,6%) случаев: 6 (9,1%) больных с энтеровирусным ЭФ/МЭФ, 2 (3%) – с герпетическим (ВПГ 1,2) МЭФ, 1 (1,5%) – с ветряночным ЭФ.



В дебюте вирусного ЭФ/МЭФ на фоне проявлений общеинфекционной, общемозговой симптоматики было отмечено увеличение числа клеток в ликворе ( $8,8 \pm 1,56 \times 10^6$  /л,  $p < 0,05$ ), значимых изменений уровня белка не наблюдалось ( $p > 0,05$ ), зафиксированы минимальные значения уровня ФРН ( $14,6 \pm 1,17$  пг/мл), статистически не отличающиеся от показателей контрольной группы ( $p > 0,1$ ). В крови в дебюте заболевания также значимых различий содержания ФРН в сравнении со здоровыми детьми не было отмечено ( $p > 0,05$ ).

В остром периоде у больных I группы отмечалось появление менингеальной и неврологической симптоматики в зависимости от этиологического агента: так, у большинства обследуемых с энтеровирусным ЭФ/МЭФ – мозжечковые нарушения, развитие нейропатии с вовлечением VII, III, VI ЧН, редко развитие судорожного синдрома, нижнего парапареза; с ветряночным ЭФ также – мозжечковая симптоматика. Однако при нейровизуализации очагов поражения в головном мозге у данных пациентов не было выявлено и уровень ФРН в крови был статистически выше, чем в ликворе ( $p < 0,001$ ). Исключение составил один пациент с герпетическим (ВПГ1,2) МЭФ: с развитием легкого правостороннего гемипареза, моторной дизартрии, нейропатии лицевого нерва, на МРТ головного мозга: участки с гиперинтенсивным сигналом в левой лобной области, отек серого вещества левого полушария большого мозга, признаки гидроцефалии: левый желудочек компремирован. В данном случае уровень ФРН в ликворе в острый период был выше, чем в крови ( $p < 0,01$ ). В целом уровень ФРН имел максимальные значения именно в острый период при благоприятном течении заболевания, был статистически выше в крови ( $578,5 \pm 20,7$  пг/мл), чем в ликворе ( $p < 0,001$ ), а также выше в сравнении с показателями ФРН крови обследуемых в группе от 3 до 7 лет с благоприятным течением заболевания ( $p < 0,05$ ).

В период ранней реконвалесценции наблюдалась положительная динамика неврологической симптоматики с сохранением умеренного астенического синдрома у всех обследованных больных. В ликворе несмотря на сохранение повышенных цифр клеток ( $7,6 \pm 0,7 \times 10^6$  /л), уровень белка нормализовался, как и снизилась концентрация ФРН ( $260 \pm 9,12$  пг/мл). Однако полной нормализации

показателей ФРН в период ранней реконвалесценции не происходит, уровень ФРН статистически превосходит значения контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Несмотря на нормальный уровень лейкоцитов и белка в крови у больных с вирусным ЭФ/МЭФ, показатели ФРН статистически выше, чем в ликворе ( $413 \pm 18,42$  пг/мл;  $p < 0,001$ ).

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 8 до 12 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 24-25.

Таблица 24. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 8 до 12 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=9)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	4-6	0,2-0,3	10-68	4-6	0,2-0,3	10-68	4-6	0,2-0,3	10-68
К (10)	$4,2 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,03$	$12,2 \pm 0,67$	$4,2 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,03$	$12,2 \pm 0,67$	$4,2 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,03$	$12,2 \pm 0,67$
I (9)	$8,8 \pm 1,56$	$0,39 \pm 0,06$	$14,6 \pm 1,17$	$44,5 \pm 6,7$	$0,66 \pm 0,07$	$396 \pm 7,33$	$7,6 \pm 0,7$	$0,35 \pm 0,04$	$260 \pm 9,12$
P (K/I)	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$

Таблица 25. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 8 до 12 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=9)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты ( $10^9$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты ( $10^9$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты ( $10^9$ /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	5-10	58-76	220-300	5-10	58-76	220-300	5-10	58-76	220-300
К (10)	$7,8 \pm 0,44$	$65,3 \pm 0,37$	$227 \pm 4,86$	$7,8 \pm 0,44$	$65,3 \pm 0,37$	$227 \pm 4,86$	$7,8 \pm 0,44$	$65,3 \pm 0,37$	$227 \pm 4,86$
I (9)	$10,2 \pm 1,04$	$68,8 \pm 1,08$	$242,5 \pm 6,2$	$15,7 \pm 1,23$	$76,3 \pm 0,07$	$578,5 \pm 20,7$	$8,74 \pm 0,8$	$66,4 \pm 1,04$	$413 \pm 18,42$
P (K/I)	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$	$> 0,1$	$< 0,001$

• **Неблагоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося формированием неврологического дефицита:** составили пациенты I группы - 3 (4,5%) случая: с ВПГ 1,2 ЭФ/МЭФ – 2 (3%) больных, с энтеровирусным ЭФ - 1 (1,5%) пациент; во II группе: 1 (3,6%) случай – с гемофильным МЭФ.

В дебюте заболевания у пациентов I группы (с вирусным ЭФ/МЭФ) не было отмечено статистически значимых изменений уровня различных показателей ликвора по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,1$ ). Высокие цифры цитоза и повышенный уровень белка в ликворе в первые дни заболевания в случае Нiв МЭФ – укладываются в типичные клинико-лабораторные параметры при бактериальной этиологии заболевания ( $p < 0,01$ ). Однако, в дебюте заболевания у больных как I, так и II группы уровень ФРН в ликворе оставался низким, не отличаясь от значений здоровых детей ( $p > 0,1$ ). А уровень ФРН в крови у обследованных I и II группы в дебюте был статистически ниже в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

В остром периоде появление менингеальной, очаговой неврологической симптоматики у больных I группы было представлено нарушением сознания с судорожным синдромом, развитием гемипарезов, нарушением речи, зрения – при герпетическом (ВПГ 1,2) ЭФ/МЭФ; выраженных мозжечковых нарушений и развитием гемипареза – при энтеровирусном ЭФ/МЭФ. У больного II группы при гемофильном МЭФ– выраженная мозжечковая симптоматика и вовлечение VII и VIII пары ЧН. По данным КТ/МРТ подтвержденные очаги поражения, топографически соответствующие клинической картине больных. Так, при ВПГ 1,2 этиологии заболевания – очаги поражения в височной/теменно-затылочной области; при ЭВ – очаги в височной доле, ножке мозжечка, в подкорковых структурах, при Нiв – участки поражения в таламической области. У обследованных как I, так и II группы в острый период наблюдалось увеличение уровня белка в ликворе, однако при неблагоприятном течении показатель ФРН в ликворе в острый период у детей и I, и II группы оставался низким в сравнении с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). В крови также на фоне умеренного повышения уровня лейкоцитов и белка, статистически значимых изменений концентрации

ФРН у пациентов I и II группы по сравнению со здоровыми детьми не отмечалось ( $p>0,1$ ).

В период ранней реконвалесценции у пациентов I группы, несмотря на нормализацию клеток в ликворе ( $4,1\pm 0,04 \times 10^6/\text{л}$ ,  $p>0,1$ ), уровень белка оставался повышенным ( $0,46\pm 0,03$  г/л,  $p<0,05$ ), сохранялся очаговый неврологический дефицит. Также прослеживается прямая корреляционная связь белка с ФРН в ликворе, концентрация которого достигает максимальных цифр именно в период ранней реконвалесценции ( $945\pm 18,7$  пг/мл,  $p<0,001$ ), и превосходит показатели ФРН в ЦСЖ обследуемых в возрасте от 3 до 7 лет с неблагоприятным течением заболевания ( $p<0,05$ ). Причем показатели ФРН в ликворе больных с вирусным ЭФ/МЭФ статистически выше ( $p<0,05$ ) таковых значений при БГМЭФ. В крови на фоне нормализации уровня лейкоцитов, белка также отмечались статистически значимые изменения концентрации ФРН в сравнении с контрольной группой ( $p<0,001$ ). Также уровень ФРН в ликворе у больных в период ранней реконвалесценции ЭФ/МЭФ был статистически выше ( $p<0,01$ ) по сравнению с показателями ФРН в крови при неблагоприятном течении заболевания.

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 8 до 12 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 26-27.

Таблица 26. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 8 до 12 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=4)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз ( $10^6/\text{л}$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/\text{л}$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Цитоз ( $10^6/\text{л}$ )	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
норма	4-6	0,2-0,3	10-68	4-6	0,2-0,3	10-68	4-6	0,2-0,3	10-68
К (10)	$4,2\pm 0,06$	$0,27\pm 0,03$	$12,2\pm 0,67$	$4,2\pm 0,06$	$0,27\pm 0,03$	$12,2\pm 0,67$	$4,2\pm 0,06$	$0,27\pm 0,03$	$12,2\pm 0,67$
I (3)	$4,3\pm 0,03$	$0,33\pm 0,03$	$17,6\pm 2,44$	$6,5\pm 0,66$	$0,67\pm 0,08$	$58\pm 14,7$	$4,1\pm 0,04$	$0,46\pm 0,03$	$945\pm 18,7$
II (1)	$960\pm 1,2$	$1,8\pm 0,08$	$14,3\pm 1,2$	$5880\pm 3,44$	$3,3\pm 0,05$	$55\pm 3,65$	$74,6\pm 1,15$	$0,75\pm 0,05$	$530\pm 7,68$
P (K/I)	$>0,1$	$>0,1$	$>0,1$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,1$	$<0,05$	$<0,001$

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P (K/II)	<0,001	<0,05	>0,1	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
P (I/II)	<0,001	<0,01	>0,1	<0,001	<0,01	>0,1	<0,001	<0,05	<0,01

Таблица 27. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 8 до 12 лет с неблагоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=4)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пг/мл)
норма	5-10	58-76	220-300	5-10	58-76	220-300	5-10	58-76	220-300
K (10)	7,8±0,44	65,3±0,37	227±4,86	7,8±0,44	65,3±0,37	227±4,86	7,8±0,44	65,3±0,37	227±4,86
I (3)	7,9±0,32	71,2±0,65	89±6,72	10,7±0,41	77,6±0,33	230±15,64	7,7±0,34	75,3±0,21	719±16,33
II (1)	26,1±1,12	72±0,55	82±4,78	20,3±0,86	78,5±0,44	220±3,55	7,9±0,73	73±0,64	411±4,54
P (K/I)	>0,1	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01	<0,001
P (K/II)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,1	>0,1	>0,05	<0,05
P (I/II)	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	<0,001

#### 4.5. Динамика концентрации ФРН в ликворе и крови у детей от 13 до 16 лет с вирусным и бактериальным ЭФ/МЭФ.

- **Благоприятное течение ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением:** только пациенты I группы - 4 (6,1%) случая: 3 (4,5%) больных с энтеровирусным ЭФ/МЭФ, 1 (1,5%) – с герпетическим (ВПГ 1,2) МЭФ.

В дебюте вирусного ЭФ/МЭФ на фоне выраженных явлений интоксикации, проявлений общемозговой симптоматики наблюдалось статистически значимое увеличение числа клеток в ликворе ( $56,2 \pm 1,14 \times 10^6$  /л,  $p < 0,05$ ), уровень белка оставался в пределах нормальных значений ( $p > 0,05$ ), отмечалась минимальная концентрация ФРН ( $28,5 \pm 5,8$  пг/мл), статистически не отличающаяся от

показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ). В крови в дебюте заболевания также значимых изменений уровня ФРН в сравнении со здоровыми детьми не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

В остром периоде у пациентов I группы отмечалось появление менингеальной и неврологической симптоматики: двигательных нарушений с развитием гемипарезов – и при ЭВ, и ГВ; коматозно-судорожного синдрома – при МЭФ, вызванном ВПГ1,2. Однако при нейровизуализации очагов поражения в головном мозге у данных пациентов не было выявлено и уровень ФРН в крови был статистически выше ( $692,7 \pm 28,11$  пг/мл), чем в ликворе ( $p < 0,01$ ), а также выше в сравнении с таковыми показателями обследуемых в группе от 8 до 12 лет с благоприятным течением ( $p < 0,05$ ).

В период ранней реконвалесценции наблюдалась положительная динамика всех неврологических проявлений с сохранением легкого астенического синдрома у всех обследованных больных. В ликворе несмотря на сохранение незначительного плеоцитоза ( $6,6 \pm 0,14 \times 10^6$  /л), уровень белка нормализовался, как и снизилась концентрация ФРН ( $77,5 \pm 6,75$  пг/мл). Однако полной нормализации показателей ФРН в период ранней реконвалесценции не происходит, уровень ФРН статистически превосходит значения здоровых детей ( $p < 0,001$ ). В крови у больных с вирусным ЭФ/МЭФ также сохранялся незначительный лейкоцитоз ( $9,7 \pm 0,62 \times 10^9$  /л,  $p = 0,05$ ), показатели белка были в пределах нормы ( $72,3 \pm 1,6$  г/л), снижался и уровень ФРН в крови. Однако значения ФРН в крови статистически выше в сравнении с контрольной группой ( $568,2 \pm 25,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), и выше показателей ликвора в период ранней реконвалесценции ( $p < 0,001$ ).

Динамика уровня ФРН в ликворе и крови у детей от 13 до 16 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита представлена в таблицах 28-29.

Таблица 28. Динамика уровня ФРН в ликворе у детей от 13 до 16 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=4)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)
норма	4-6	0,3-0,5	10-68	4-6	0,3-0,5	10-68	4-6	0,3-0,5	10-68
К (10)	4,4±0,07	0,38±0,03	15,6±1,4	4,4±0,07	0,38±0,03	19,6±1,4	4,4±0,07	0,38±0,03	19,6±1,4
I (4)	56,2±1,14	0,45±0,06	28,5±5,8	334,4±8,6	0,87±0,13	472,2±12,8	6,6±0,14	0,45±0,08	77,5±6,75
P (K/I)	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001

Таблица 29. Динамика уровня ФРН в крови у детей от 13 до 16 лет с благоприятным течением энцефалита/менингоэнцефалита (n=4)

	Дебют заболевания:			Острый период:			Период ранней реконвалесценции		
	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)	Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Белок (г/л)	ФРН (пт/мл)
норма	4,5-9	62-82	300-460	4,5-9	62-82	300-460	4,5-9	62-82	300-460
К (10)	7,7±0,32	70,2±1,08	368±8,74	7,7±0,32	70,2±1,08	368±8,74	7,7±0,32	70,2±1,08	368±8,74
I (4)	8,6±0,45	71,4±1,87	402±9,65	13,8±2,33	82,5±0,81	692,7±28,11	9,7±0,62	72,3±1,6	568,2±25,4
P (K/I)	>0,05	>0,1	>0,05	0,05	<0,001	<0,001	0,05	>0,1	<0,001

Проведенный нами анализ выявил связь между клинико-неврологической картиной, уровнем содержания ФРН в ликворе и крови и данными нейровизуализации пациентов.

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).

Уровень концентрации ФРН и в крови, и в ликворе зависит от течения заболевания, от этиологии ЭФ/МЭФ, от возраста пациента.

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

1. При благоприятном течении ЭФ/МЭФ, закончившегося клиническим выздоровлением: 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 (дети от 2 месяцев до 16 лет), изменения ФРН в сыворотке крови в острый период варьировали в следующих пределах (рисунок 6):

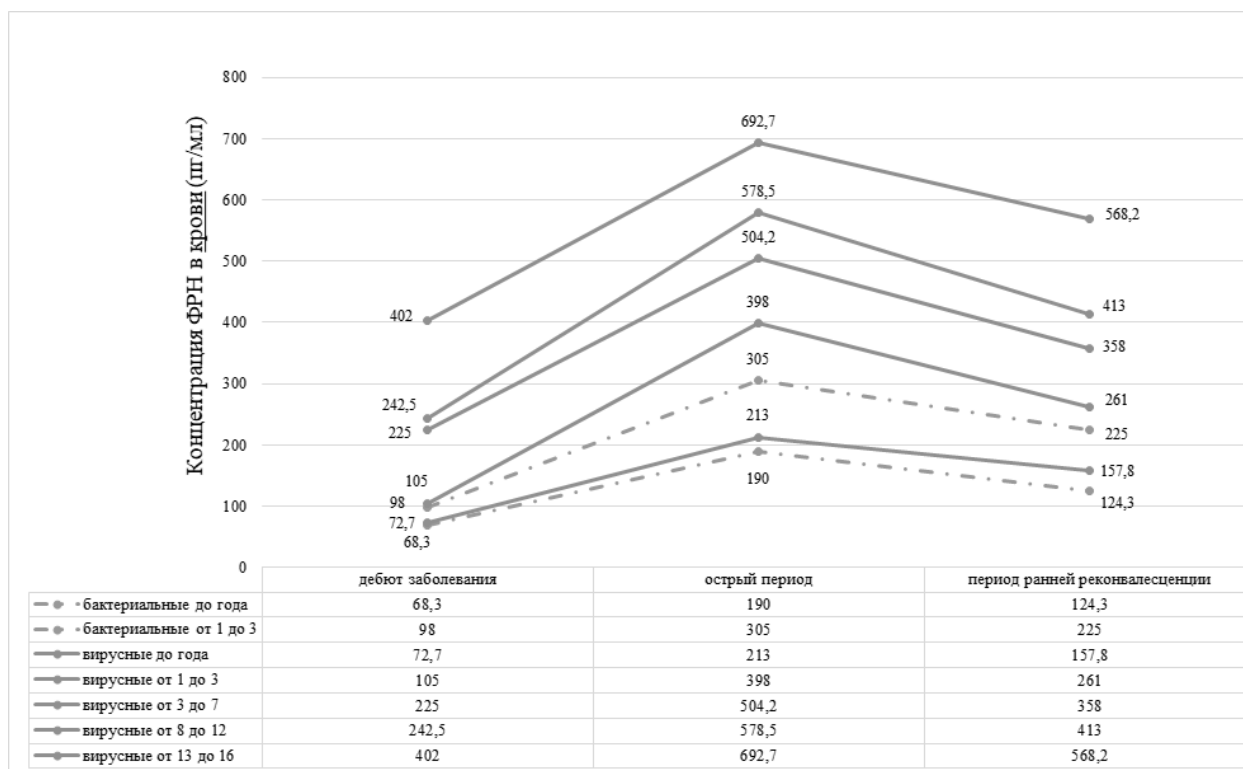


Рисунок 6. Динамика концентрации ФРН в крови при благоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

- при вирусном ЭФ/МЭФ - от 208,5 до 720,8 пг/мл;

- при БГМЭФ – от 186,2 до 320,7 пг/мл.



Изменения ФРН в ЦСЖ в острый период (рисунок 7):

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

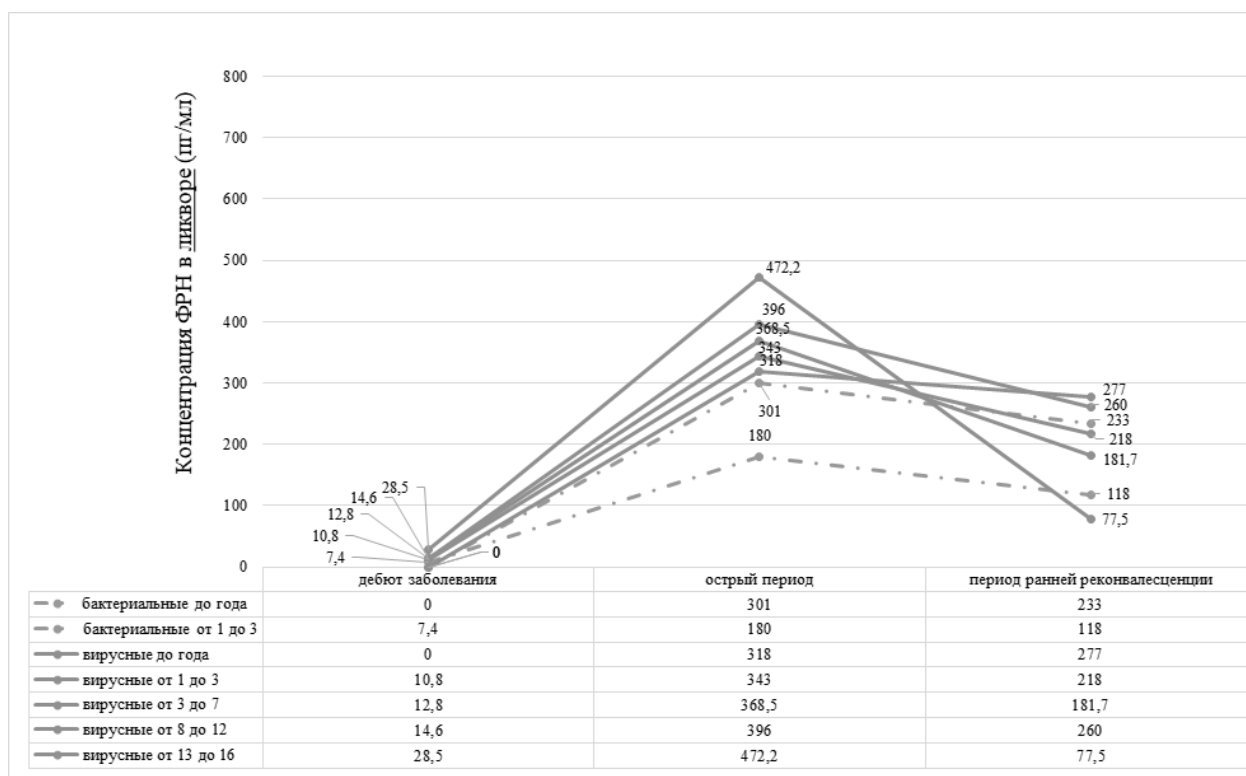


Рисунок 7. Динамика концентрации ФРН в ликворе при благоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

Показатели ФРН при вирусной этиологии ЭФ/МЭФ были статистически выше ( $p < 0,05$ ) таковых при бактериальном процессе.

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 (рисунок 6):

- 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 (рисунок 7):

- 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, закончившегося формированием и сохранением неврологического дефицита: 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. Показатели ФРН при вирусном ЭФ/МЭФ были статистически выше ( $p < 0,01$ ), чем при БГМЭФ.

Так, значения ФРН в сыворотке крови в период ранней реконвалесценции были (рисунок 8):

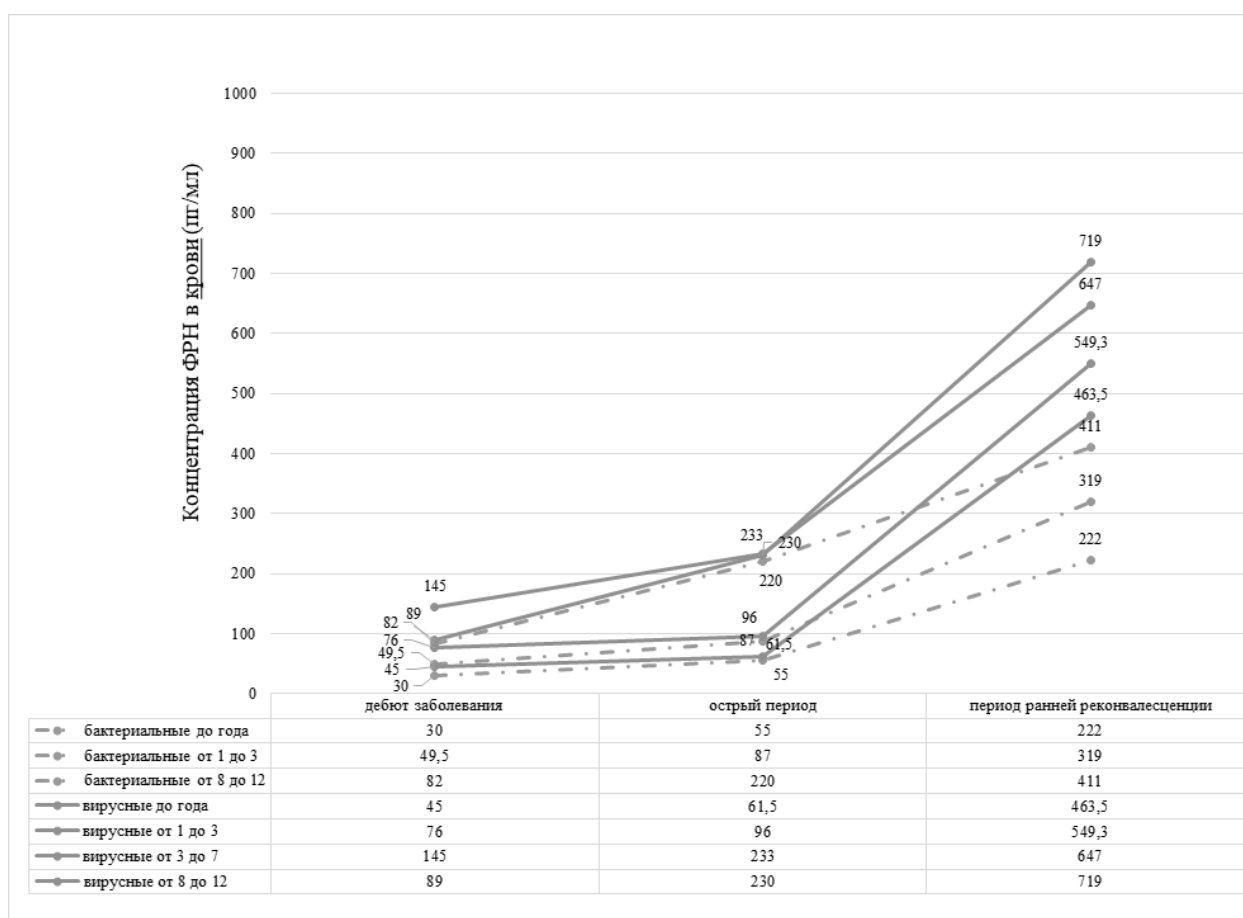


Рисунок 8. Динамика концентрации ФРН в крови при неблагоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

- при вирусном ЭФ/МЭФ - от 459,7 до 735,3 пг/мл;

- при БГМЭФ – от 215,6 до 415,5 пг/мл.

Изменения ФРН в ЦСЖ в период ранней реконвалесценции (рисунок 9):

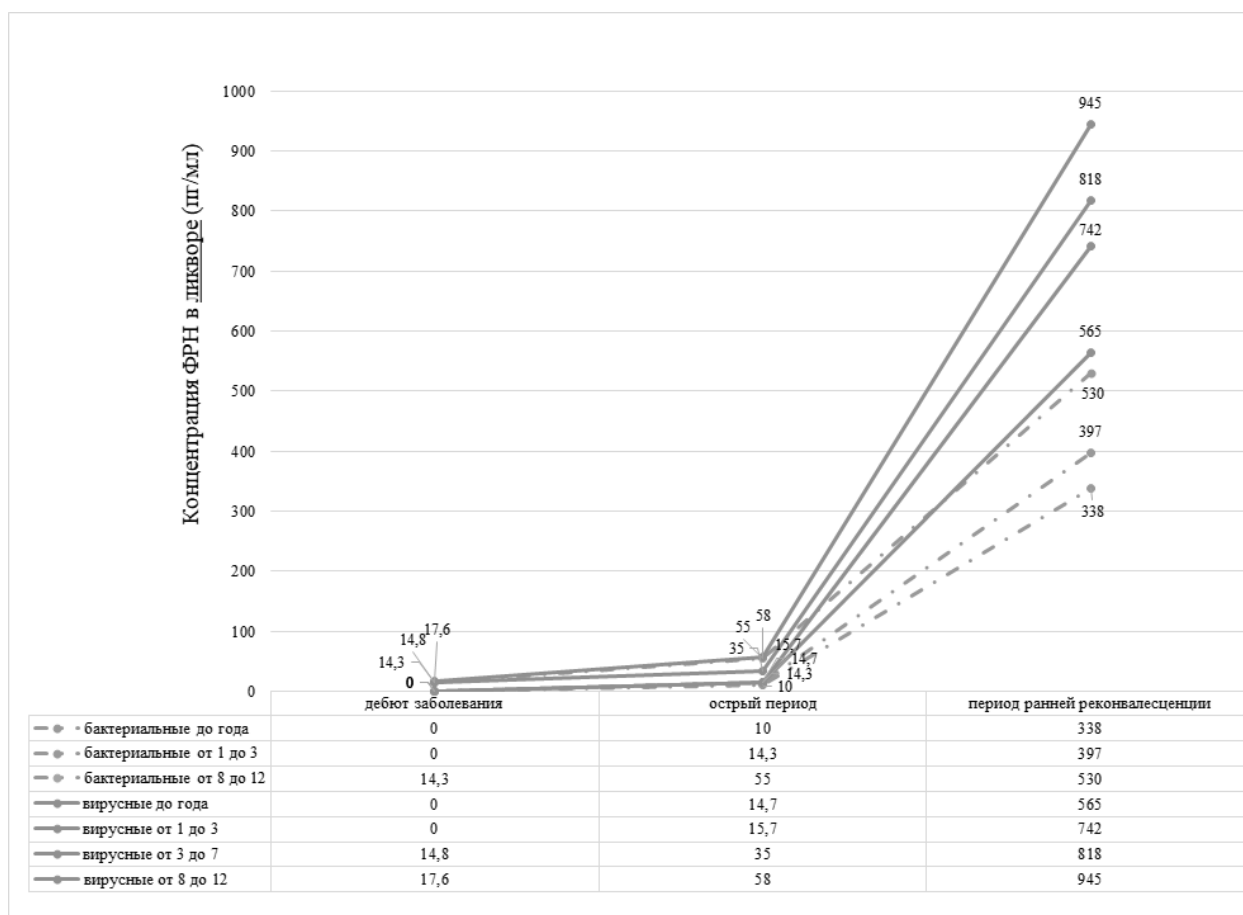


Рисунок 9. Динамика концентрации ФРН в ликворе при неблагоприятном течении вирусного и бактериального ЭФ/МЭФ

- при вирусном ЭФ/МЭФ – от 555,1 до 963,7 пг/мл;

- при БГМЭФ – от 332,2 до 537,7 пг/мл.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [1-7, 107-110].

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 [1-7, 24].

Тяжелое и диффузное поражение ЦНС преобладает у новорожденных и детей первого года жизни, что связано как с особенностями головного мозга, отличающегося гидрофильностью и большей склонностью к некротическим процессам, кистообразованию, нарушениям ликвородинамики, незавершенным процессом миелинизации, так и с несовершенством иммунного ответа по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [1-10, 107].

Сложность диагностики и дифференциальной диагностики ЭФ/МЭФ у детей особенно раннего возраста связана с параллельно протекающими процессами дифференцировки мозговой ткани [1-10, 107].

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 ГЭБ,

иммунной активности микроглии и макроглии (в особенности астроцитов) у конкретного пациента [1-10, 111-113].

В ответ на проникновение возбудителя глиальные клетки (микроглии и макроглии) активно продуцируют целый ряд про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые повышают проницаемость ГЭБ [1-14, 114-119].

Любое нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается также активной продукцией нейротрофинов (НТ), или нейроспецифических белков (НСБ) – семейство полипептидов, регулирующих рост и дифференцировку нейронов, обеспечивая их функциональную устойчивость [15-20, 118, 119].

Фактор роста нервов (ФРН, nerve growth factor, NGF) является наиболее изученным представителем белково-пептидных регуляторов, необходимых для нормального роста, созревания, а также поддержания жизнедеятельности как нейронов центральной (холинергических нейронов головного мозга), так и периферической нервной системы [15-21, 120-122].

В головном мозге ФРН синтезируется в основном пирамидными нейронами коры, нервными клетками гиппокампа и стриатума, а также астроцитами. Основным источником продуцирования ФРН периферической нервной системы являются шванновские клетки (или нейролеммоциты), а также макрофаги. Эффекты ФРН реализуются через специфические тирозинкиназные рецепторы различных типов (Trk A, B, C), встроенные в постсинаптическую мембрану нейронов [15-22, 92, 120-122, 204, 205].

Учитывая нейропротективную активность, ФРН можно использовать с диагностической и лечебной целью [15-22, 92, 120-122, 204, 205].

Доказана возможность использования ЦСЖ с целью этиологической диагностики заболевания, уточнения патогенетических аспектов, с дифференциально-диагностической целью, с целью оценки эффективности терапии [1-5, 15-22, 107-110, 118, 119].

Так, по данным исследований Германии (Мюнхен, 2001 г.) доказана диагностическая значимость ФРН при исследовании достаточного количества

образцов ликвора и крови у детей с гидроцефалией. Причем уровень ФРН в ЦСЖ превысил концентрацию ФРН в сыворотке крови [206].

Краснолобова С.А. (Москва, 2005 г.) использовала повышенный уровень ФРН в сыворотке крови как диагностический критерий у детей с психическими нарушениями [94].

Соколова М.Г. (Новосибирск, 2014 г.) показала диагностическую ценность изучения ФРН в ЦСЖ у подростков с резидуально-органическим поражением ЦНС, и повышенные его значения у больных с судорожным синдромом [95].

Красноруцкая О.Н. с соавторами (Воронеж, 2016 г.) также доказали возможности ФРН как диагностического маркера степени неврологического дефицита у детей первого года жизни с перинатальной гипоксией при исследовании сыворотки крови [96].

Высокие уровни аутоантител к ФРН у больных рассеянным склерозом могут являться дополнительным лабораторным критерием активного течения болезни, при котором показана иммуносупрессивная терапия [92, 97].

Доказан также и лечебный эффект ФРН при нейродегенеративных заболеваниях в экспериментах *in vivo*: болезни Альцгеймера, деменции [92, 98], болезни Паркинсона [92, 99].

ФРН может применяться в качестве патогенетической терапии при ишемических заболеваниях головного мозга в экспериментах *in vivo*, используя наносомальную форму ФРН на основе полибутилцианакрилатных наночастиц (ПБЦА-НЧ) (Москва, 2010 г.) [92, 100].

Последние исследования в Китае показали восстановительный эффект поврежденного участка спинного мозга крыс при трансплантации следующих клеток: шванновских клеток (SCs), обонятельных оболочечных клеток (OECs), амниотических эпителиальных клеток (AECs) и эндотелиальных клеток сосудов (VECs) только при секреции НТ, в частности ФРН [92, 207-210].

Результаты исследования при поддержке Национального итальянского исследовательского совета (CNR) и Ассоциации NGF-ONLUS, опубликованные в журнале «Современная нейрофармакология» (2015 г.) показали доказательный

лечебный и защитный эффекты ФРН уже не в экспериментах на животных, а реальный эффект у взрослых больных при использовании глазных капель с ФРН: при язве роговицы; при глаукоме; при пигментном ретините; при макулярной дегенерации. Продолжаются исследования о возможности применения ФРН в патогенетической терапии периферических невропатий, кардиомиопатии, ишемии миокарда, головного мозга [211].

В доступной нам литературе, крайне немногочисленны исследования, посвященные изучению НСБ при нейроинфекциях ЦНС. Последние научные источники, опубликованы Беляевой И.А. (Москва, 1995 г.) и Давыдовской М.В. (Санкт-Петербург, 1996 г.) [17, 18].

В этой связи исследование содержания ФРН в ЦСЖ и крови методом ИФА у детей с вирусными энцефалитами и бактериальными гнойными менингоэнцефалитами необходимо для определения степени нейронального повреждения головного мозга, определения характера течения и прогноза заболевания, выбора оптимальной терапии.

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: 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.

Работа была основана на следующих методах исследования: 1) анализ и изучение историй болезней детей с ЭФ/МЭФ, оценка акушерско-гинекологического, соматического анамнеза матерей больных; 2) общеклиническое обследование с оценкой неврологического статуса пациентов в динамике заболевания; 3) лабораторное исследование; 4) нейровизуализационное обследование; 5) иммунохимическое обследование с использованием метода ИФА для исследования уровня содержания ФРН в ЦСЖ и крови у пациентов в динамике заболевания.

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 (Human NGF ELISA – 96 определений) фирмы RayBiotech (производство Китай), в которых использовался «сэндвич»-метод ИФА, в соответствие 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  $p < 0,05$ .

В результате нашей работы установлено, что этиологическая структура ЭФ/МЭФ у детей в Ставропольском крае за период 2013-2017гг. была представлена следующим образом (рисунок 1): доля энтеровирусов (ЭВ) составила 28 (29,8%) случаев, в структуре вирусных энцефалитов – 42,4%. Доля герпесвирусов (ГВ) составила 26 (27,6%) случаев, в структуре вирусных ЭФ/МЭФ – 39,4% в виде: моноинфекции ВПГ 1, 2 типа – 6 (9,1%), моноинфекции ВВЗ 3 типа – 6 (9,1%) и микст-инфекции (ВПГ 1,2 типа + ЦМВ 5 типа) – 14 (21,2%) больных, соответственно. БГМЭФ неуточненной этиологии составили 13 (13,8%) случаев, занимая 1 место в структуре БГМЭФ – 46,4%. ВЭФ/ВМЭФ неуточненной этиологии выходят на 4 место по частоте встречаемости в структуре ЭФ/МЭФ – 10 (10,6%) случаев, составляя 15,1% в структуре вирусных ЭФ/МЭФ. Далее по частоте встречаемости расположились МЭФ, вызванные гемофильной палочкой типа b (палочкой Пфайфера, *Haemophilus influenzae b* – Hib) – 9 (9,6%) больных, и 32,1% случаев в структуре БГМЭФ, занимая 2 место. Пневмококковые МЭФ (вызванные *Streptococcus pneumoniae* – Str. pneum.) наблюдались у 4 (4,2%) больных, занимая 3 место в структуре БГМЭФ - 14,3%, соответственно. Бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) был отмечен у 2 (2,1%) больных, составляя 7,1% в структуре БГМЭФ. Сочетанная вирусно-бактериальная (ВБ) этиология наблюдалась у 2 (2,1%) больных в следующих вариантах: HSV I, II + CMV + St. aureus (1,1%) и HSV I, II + Str. pneumonia (1,1%).

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 ЭВ-этиологии – 13 (13,8%). ЭФ и МЭФ, вызванные ВПГ 1,2 типа наблюдались чаще у

детей от 8 до 12 лет – 4 (4,2%) случая. ЭФ/МЭФ смешанной ГВ этиологии (ВПГ 1,2+ЦМВ 5)- 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 (таблица 1).

В структуре БГМЭФ (n=28) преобладающей была группа детей до года - 12 (12,7%) случаев. МЭФ, вызванный Нiв 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 ПМ МЭФ: в группе до года – 2 (2,1%), от 1 до 3 лет – 2 (2,1%) случая, соответственно. 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 (табл.1)

Установлены следующие отягощающие факторы преморбидного фона детей при развитии ЭФ/МЭФ: наличие соматических заболеваний у беременных женщин; медицинские аборт, бесплодие, выкидыши, замершая беременность, антенатальная гибель плода в анамнезе матерей; патологическое течение беременности с выраженным токсикозом, УПБ, развитием гестоза (преэклампсии, эклампсии); преждевременные роды с рождением недоношенных новорожденных, ХВУГП, ЗВУР, ВУИ являются факторами риска рождения ребенка с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, а также отказ матерей от плановой вакцинации детей, развития иммунодефицитного состояния (ИДС), приводящего к частым ОРВИ с различными осложнениями ввиду угнетенного иммунного ответа ребенка. Указание в анамнезе на нейротравмы головного мозга, ЛОР-заболевания без должного медикаментозного лечения.

У 36 (54,5%) больных с ВЭФ/ВМЭФ поражение головного мозга было изолированным, в 27 (40,9%) случаях проходило с вовлечением в патологический процесс мягкой мозговой оболочки и протекало в виде менингоэнцефалита (МЭФ), причем 12 (18,2%) случаев приходилось на ЭВ-инфекцию. Одновременное вовлечение в патологический процесс структур ЦНС и ПНС с развитием – энцефаломиелополирадикулоневритов (ЭФМПРН) наблюдалось у 2 (3%) больных ЭВ-этиологии и 1 больного (1,5%) при микст-инфекции (ВБ-этиологии заболевания: ВПГ 1,2+ПМ).

При БГМЭФ во всех случаях (n=28) заболевание протекало остро с вовлечением в патологический процесс мягкой мозговой оболочки.

*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%), прозопареза в 1 (1,5%) случаях.

*ЭФ/МЭФ, вызванный ВПГ 1, 2 типа.* Дебют заболевания у 4 (6,1%) больных протекал с повышения температуры выше  $38^{\circ}\text{C}$  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  $38^{\circ}\text{C}$  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 прозопапарез сочетался с вовлечением VIII пары ЧН. Характерно сохранение неврологического дефицита в виде: мозжечковых нарушений со стойким атактическим синдромом у 1 (3,6%), прозопапареза 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%); вентрикулита – 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.

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).

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. В основном, 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.

Так, по данным авторов [Соколова М.Г. 2014; Красноруцкая О.Н. и др. 2016; Falcini F. et al. 1996] у здоровых детей уровень ФРН в крови варьировал в следующих пределах, в возрасте до года: 75-220 пг/мл, от 1 до 3 лет: 75-220 пг/мл, от 3 лет 1 месяца до 7 лет: 190-230 пг/мл, от 8 до 12 лет: 230-340 пг/мл, от 13 до 16 лет: 500-1000 пг/мл.

По данным [Hochhaus F. et al., 2001] уровень ФРН в ликворе у здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 14,3 лет был в пределах 1-68 пг/мл.

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, в нашем исследовании 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 ( $p < 0,001$ ).



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, закончившегося клиническим выздоровлением: 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 (дети от 2 месяцев до 16 лет), изменения ФРН в сыворотке крови в острый период варьировали в следующих пределах (рисунок 6):

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

Изменения ФРН в ЦСЖ в острый период (рисунок 7):

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

Показатели ФРН при вирусной этиологии ЭФ/МЭФ были статистически выше ( $p < 0,05$ ) таковых при бактериальном процессе.

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 (рисунок 6):

- 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 (рисунок 7):

- 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, закончившегося формированием и сохранением неврологического дефицита: 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. Показатели ФРН при вирусном ЭФ/МЭФ были статистически выше ( $p < 0,01$ ), чем при БГМЭФ.

Так, значения ФРН в сыворотке крови в период ранней реконвалесценции были (рисунок 8):

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

Изменения ФРН в ЦСЖ в период ранней реконвалесценции (рисунок 9):

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

Таким образом, в результате нашей работы установлено, что острый воспалительный процесс в ЦНС (ЭФ/МЭФ) сопровождается определенными клиническими, ликворологическими, нейровизуализационными, иммунохимическими изменениями. Определена связь данных параметров в зависимости от течения заболевания.

Исследование уровня ФРН в ликворе и крови в динамике заболевания позволяет судить о степени нейронального повреждения при 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. Ведущие неврологические синдромы у детей с ЭФ/МЭФ: мозжечковые нарушения (42,5%), пирамидные расстройства в виде гемипареза (21,3%), тетрапареза (8,5%), поражение VII (20,2%) пары ЧН.

### **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 СОКРАЩЕНИЙ

- ЭФ – энцефалит
- МЭФ – менингоэнцефалит
- ЭФМПРН - энцефаломиелополирадикулоневриты
- ВЭФ/ВМЭФ - вирусный энцефалит/менингоэнцефалит
- БГМЭФ - бактериальный гнойный менингоэнцефалит
- ЦСЖ – цереброспинальная жидкость (ликвор)
- НТ – нейротрофины
- НСБ – нейроспецифические белки
- ФРН (NGF) – фактор роста нервов
- ЦНС – центральная нервная система
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ЭВ – энтеровирусы
- ГВ – герпесвирусы
- ВПГ 1,2 (HSV I, II) – вирус простого герпеса 1,2 типа
- ВВЗ 3 (VZV) – вирус варицелла зостер, вирус ветряной оспы
- ВО – ветряная оспа
- ВЭБ (EBV) – вирус Эпштейна-Барр
- ЦМВ 5(CMV) – цитомегаловирус 5 типа
- ВГЧ 6 (HHV- 6) - вирус герпеса человека 6-го типа
- КВЭФ – клещевой вирусный энцефалит
- ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)
- ЛЗН – лихорадка Западного Нила
- ВеЭФМЛ – венесуэльский энцефаломиелит
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) - Центры по контролю и профилактике заболеваний США
- Hib (Haemophilus influenza b) - гемофильная палочка типа b (палочка Пфайфера)
- Str. pneum. (Streptococcus pneumonia); (ПМ) – пневмококк
- Str. pyog. (Streptococcus pyogenes); (БГСА) - Бета-гемолитический стрептококк группы А
- ВБ – вирусно-бактериальный
- СК – Ставропольский край
- АПК - антигенпредставляющих дендритных клеток
- МНС - главный комплекс гистосовместимости
- ИЛ - интерлейкины
- РЗМ – ригидность мышц затылка
- ЧН – черепные нервы
- ВПФ – высшие психические функции

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

РЛА – реакция латекс-агглютинации

ДЗН – диск зрительного нерва

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода

ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода

д.з. – день заболевания

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей (коллективная монография)/ Под ред. Скрипченко Н.В. - СПб.: «Тактик-Студио», 2015. - 856 с.
2. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты/ Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. - СПб.: Фолиант, 2006. – 128 с.
3. Лобзин Ю.В. Справочник по инфекционным болезням у детей/ под ред. Лобзина Ю.В. - СПб.: СпецЛит, 2013. - 591 с.
4. Иванова В.В. Инфекционные болезни у детей. Руководство для врачей / под ред. В.В. Ивановой. – Москва: МИА, 2009. - 831 с.
5. Всероссийский ежегодный конгресс "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика": Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей. - Санкт-Петербург, 2015.
6. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы/ Скрипченко Н.В. [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2016. –Т.61, №4. – С.9-22.
7. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях/ Скрипченко Н.В. [и др.] // Практическая медицина. Педиатрия – 2017. – Т.10, №111. – С.7-15.
8. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы // Журнал инфектологии – 2011. –Т.3, №2. – С.28-32.
9. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей // Детские инфекции – 2007. - №3. – С.7-9.
10. Железникова Г.Ф. Иммунологический подход в диагностике вирусных энцефалитов и менингитов/ Железникова Г.Ф. [и др.] // Детские инфекции – 2009. - №1. – С.7-11.

11. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
12. Скрипченко Н.В. Цитокины и интратекальный гомеостаз: причинно-следственные взаимоотношения/ Скрипченко Н.В. [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста – 2012. – Т.13, №1. – С.40-49.
13. Железникова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций // Нейроиммунология. – 2008. – Т.6, №3-4. – С.4-12.
14. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Цитокины в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях // Нейроиммунология. – 2010. – Т.8, №1 - С.17-26.
15. Макаров А.Ю. Достижения и проблемы современной клинической ликворологии // Неврологический журнал. - 2009. - №2. – С.4-10.
16. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга /Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. - №1. – С.68-77.
17. Беляева И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевой нейроинфекции (клинико-диагностические и прогностические аспекты) / Автореф.дисс. на соискание к.м.н., Москва, 1995, 28 с.
18. Давыдовская М.В. Значение фактора роста нервов в патогенезе острых нейроинфекций у детей. / Автореф.дисс. на соискание к.м.н., СПб, 1996, 23 с.
19. Ключник Т.П. Система фактора роста нервов в норме и при патологии // Вестник Российской АМН. – 1999. - №1. – С.25-28.
20. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. – М.: Издательство ИКАР, 2011. – 92 с.
21. Моргун А.В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / Моргун А.В. [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - № 3 (81). - С.3-10.
22. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей / Автореф.дисс. докт.биол.наук, СПб, 2003, 42 с.



23. Зелинская Д.И. О состоянии детской инвалидности и реализации Федеральной целевой программы "Дети-инвалиды" // Российский педиатрический журнал. - 2001. - № 2. - С. 4-7.

24. Форма 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях» за 2017г. <http://rospotrebnadzor.ru>

25. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. – М.: Медицина, 2003. – 376 с.

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

27. Полукчи А.К. Герпес-вирусная инфекция / Полукчи А.К. [и др.] // М.: Эксмо. - 2009. – 304 с.; ил.

28. Исаков В.А. Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит., 2006. – 303 с.

29. Баликин В.Ф. Расширение клинического полиморфизма и нарастание тяжести инфекции *Varicella zoster* у детей / Баликин В.Ф., Философова М.С. // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва. - 2014. – С.8.

30. Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг. <http://rospotrebnadzor.ru>

31. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей/ Автореф. дис. канд. мед. наук // СПб., 2013, 23 с.

32. Кочергина Е.А. Современные особенности клинических проявлений ветряной оспы / Кочергина Е.А., Трефилов Р.Н.// Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – М., 2014. – С. 37.

33. Маркосян Н.С. Поражение нервной системы при «детских воздушно-капельных инфекциях» у взрослых / Маркосян Н.С. [и др.] // Материалы XIII

Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – М., 2014. – С. 45.

34. Голева О.В. Реактивация вируса Эпштейна – Барр при ветряночных энцефалитах / Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. // Материалы VII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2015. – С. 91.

35. Иванова В.В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / Иванова В.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39-47.

36. Иванова Г. П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты). Автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб., 2012, 43 с.

37. Скрипченко Н. В. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей/ Скрипченко Н. В. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96, № 4. - С. 34-42.

38. Лобзин Ю.В. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Уч. пособие для врачей / Под ред. Лобзина Ю.В. — СПб., 2010. — 62 с.

39. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Мурина Е. А. Энтеровирусные инфекции. – СПб., 2012.- 432 с.

40. Форма 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях» за 2015г. <http://rospotrebnadzor.ru>

41. Ежлова Е.Б. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции/ Ежлова Е.Б. [и др.] // Методические указания 3.1.1.2363-08. М., 2008.

42. Кузнецова В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусного менингита по данным вспышки 2004 года/ Кузнецова В.Г. [и др.]

// Сборник материалов XV Научно-практической конференции врачей. - Новосибирск. - 2005. - С. 415–416.

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

44. Демина А.В., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений// Бюллетень СО РАМН. – 2009. - №6 (140). – С. 116-125.

45. Захарычева Т.А. Поражение нервной системы при гриппе А (H1N1)/ Захарычева Т.А. [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2012. - №21. - С.47-53.

46. Артемова И.В., Куличенко Т.В. Эпидемия кори. Реальна ли угроза? // Вопросы современной педиатрии. – 2017. - Том 16, №5. - С.358-361.

47. Материалы расширенного пленума проблемной комиссии "Арбовирусы" и научно-практической конференции "Арбовирусы и арбовирусные инфекции". – Тула: Издательство: Гриф и К., 2007. – 231 с.

48. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. // СПб.: СпецЛит, 2010.- 720 с.

49. Скрипченко Н.В. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова.// М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. - 424с.

50. Покровский В.И. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых. Клинические рекомендации. «Национальное научное общество инфекционистов»/ Покровский В.И. с соавтор. – Новосибирск. – 2014. – 105 с.

51. Голубкова А.А., Дорогина Ю.В., Корначев А.С. Характеристика эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов в сочетании на территории мегаполиса. Пути инфицирования // Медицинский альманах. - 2012. - № 3. - С. 100 – 103.

52. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики // Terra Medica Nova. - 2010. - № 2. - С. 13 – 21.

53. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопросы вирусологии. - 2007. - Т. 52, № 5. - С. 26 – 30.

54. Никитин А.Я. Эпидемиологическая обстановка по клещевому энцефалиту, ее прогноз и основные направления профилактических мероприятий в регионах Сибири / Никитин А.Я. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2008. – Т. 98, № 4. - С. 21 – 24.

55. Носков А.К. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации (2009 – 2011 гг.) и прогноз на 2012 г. /Носков А.К. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2012. – Т. 111. - С. 30 – 33.

56. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // Вопросы вирусологии. - 2007. - Т. 52, № 5. - С. 8 – 10.

57. Проворова В. В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите/ Автореф. дис. к. м. н. - Новосибирск, 2010, 24 с.

58. Лучинина С.В. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области / Лучинина С.В. [и др.] // Эпидемиол. и инф. бол. – 2014. - №2 (32) – С.7.

59. Рудакова Н.В. Материалы Международной научной конференции «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами», посвященная 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита/ под ред. Рудакова Н.В. с соавтор. // Сибирский медицинский журнал.- 2012. -№4. – 144 с.

60. Погодина В.В. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. / Погодина В.В. [и др.] // Вопр. вирусол. – 2013. - №2 (33). – С. 7.

61. Погодина В.В. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами в Ярославской области. Эпидемиологические аспекты / Погодина В.В. [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. -2003. - № 2. - С. 50–52.
62. Усков А.Н. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России / А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, О.А. Бургасова // Инфекционные болезни. - 2010. -Т. 98, № 2. - С. 83–88.
63. Моргацкий Н. В. Возрастная клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей / Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб., 2006., 24 с.
64. Путинцева Е. В. Результаты эпидемиологического мониторинга Лихорадки Западного Нила в 2013 году на территории Российской Федерации/ Путинцева Е. В. [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2014. — № 25 (25). — С. 72.
65. Петров А.А. Особенности циркуляции вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей (обзор) / Петров А.А. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. -№2. – С. 80-84.
66. Лобзин Ю. В. Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы) / Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. — СПб.: Фолиант, 2000. — 155 с.
67. Бондаренко, А. Л. Лайм-боррелиоз / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова. – Киров, 2009. – С. 185.
68. Сандугей, А.В. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2011. – № 8. – С. 42-46.
69. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов /Н.Н. Воробьева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 6–11.
70. Авдеева М.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае /М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 4–11.

71. Медведева Н.Ю. Лайм-боррелиоз – эндемичная природно-очаговая инфекция для Иркутской области / Медведева Н.Ю., Аитов К.А. // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 1 (226). – С. 9–10.

72. Черникова А.А. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае / Черникова А.А. [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 26–28.

73. Скрипченко Н.В. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией (клинический случай)/ Скрипченко Н.В. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, №1- С.103-107.

74. Аитов К.А. Характеристика микст-форм природноочаговых трансмиссивных инфекций, передаваемых клещами в Прибайкалье. / Аитов К.А. [и др.] // Журнал инфектологии. – Т. 2, №4. - С.42-43.

75. Бондаренко А.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / Бондаренко А.Л. [и др.] // Инфекционные болезни. - 2011. - Т. 9, № 4. - С. 54–63.

76. Министерство здравоохранения Ставропольского края  
<http://www.mz26.ru/>

77. Орлова Т.Н. Распространение возбудителя Лайм-боррелиоза в Ставропольском крае и совершенствование методов его индикации/ Автореф. на соискание канд. биол. наук, Ставрополь, 2009, 33 с.

78. Вильниц А. А. Современные клинические особенности пневмококковых и гемофильных менингитов у детей/ Вильниц А. А. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. - № 3. — С. 56–58.

79. Мартынова Г.П. Современные особенности бактериальных гнойных менингитов у детей / Мартынова Г.П. [и др.] // Эпидемиология и санитария. – 2011. - №2. – С.29-32.

80. Мартынова Г.П. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей / Мартынова Г.П. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, №4. – С.110-113.

81. Королева И. С. Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b. / Королева И. С. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 3. - С.15-19.

82. Макарова Т.Е. Поражение нервной системы при стрептококковой инфекции. / Макарова Т.Е. [и др.] // Здоровоохранение Дальнего Востока – 2009. - №1 (39) - С.80-84.

83. Малеев В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В.Малеев [и др.] //Инфекционные болезни – 2009. - №7 - С.11-15.

84. Егорова Е. С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей / Автореф. дисс. канд. мед. наук., СПб., 2010, 33 с.

85. Скрипченко Н. В., Трофимова Т. Н., Егорова Е. С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. // Журнал инфектологии. – 2010. - № 1. – С. 7–18.

86. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей: новая мед. технология / Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: сб. науч. трудов. - СПб, 2011. - Т.1. - С. 18-29.

87. Беляева И.А., Гусев Е.И., Чехонин В.П. Гематоэнцефалический барьер. // Журнал невропатологии и психиатрии. -1999. – Т.99, № 8. – С.57-62.

88. Савельев С.В. Происхождение мозга// М.: Издательство Веди., 2005. – 161 с.

89. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. - 2-е изд., перераб. и доп., 2013. - 528 с.: ил.

90. Моргун А.В. Основные функции гематоэнцефалического барьера// Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №2. – С. 5-8.

91. Колмакова Т.С. Участие ликвора в регуляции деятельности мозга// Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. - №3. – С.36-40.

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

93. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб: Symposium., 2004. – 159 с.

94. Краснолобова С.А. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях развития нервной системы (в эксперименте и клинике)/ Автореф.дисс. на соискание к.м.н., Москва, 2005, 28 с.

95. Соколова М.Г. Значение фактора роста головного мозга (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) у подростков с резидуально-органическими расстройствами ЦНС перинатального генеза// Современная медицина: актуальные вопросы. -2014. - №6 (32).

96. Красноручкая О.Н. Фактор роста нервов – диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей. // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №5.

97. Переседова А.В. Свободнорадикальные реакции и аутоантитела к фактору роста нервов при рассеянном склерозе/ Автореф.дисс. на соискание к.м.н., Москва, 1999, 27 с.

98. Джинжихашвили И.А. Возможность доставки ФРН в мозг в эксперименте *in vivo*. // Фармация. – 2008. - №5. – С.51-53.

99. Курахмаева К.Б. Изучение антипаркинсонического действия ФРН на модели болезни Паркинсона, вызываемой введением МФТП // Здоровье и образование в 21 веке. - 2007. – Т.9, №11. – С.431.

100. Хосравани М. Эффективность наносомальной формы фактора роста нервов при экспериментальной ишемии головного мозга/ Автореф.дисс. на соискание к.м.н., Москва, 2010, 23 с.

101. Лобзин Ю. В. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний: Учебное пособие/ под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Спецлит, 2010.



102. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000. - Том 2, №2. - С.70-78.
103. Вахрушев Я.М., Шкатова Е.Ю. Лабораторные методы диагностики: Учебное пособие – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007.
104. Тернова С.К., Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. – «Геотар-Медиа», 2013. – 888 с.
105. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология/ Трофимова Т.Н. с соавтор.// Спб.: Издательский дом СПбМАПО, 2009. – 284 с.
106. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Учебное пособие для вузов. / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Кучеренко В.З. // М.: "Гэотар-Медиа", 2007.
107. Pillai S.C. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome/ Pillai S.C. [et al] // Pediatrics. – 2015. - V.135. - P. 974–984.
108. Tunkel A.R. The management of Encephalitis: Clinical practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America/ Tunkel A.R. [et al] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. - V.47. - P.303-327.
109. Solomon T. Management of suspected viral encephalitis—Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines/ Solomon T. [et al] // J. Infect. -2012. – V.64. – P.347-367.
110. Kennedy P.G. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis and management// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – V.75. – P.10-45.
111. Falsig J. Molecular basis for detection of invading pathogens in the brain / Falsig J. [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2008. – V. 86, № 7. – P. 1434–1447.
112. Mariani M. Microglia in infectious diseases of the central nervous system / Mariani M., Kielian T.// J. Neuroimmune Pharmacol. – 2009. – V. 4, № 4. – P. 448–461.
113. Garden G. Microglia biology in health and disease / Garden G., Möller T. // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2006. –V. 1, № 2. – P. 127–137.

114. Kongsman J. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology / Kongsman J., Drukarch B., Van Dam A. // *Clin. Sci.* – 2007. – V. 12, № 1. – P. 1–25.
115. Griffiths M. Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins / Griffiths M., Neal J., Gasque P. // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – V. 82. – P. 29–55.
116. Farina C. Preferential expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes / C. Farina [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – V. 159, № 1–2. – P. 12–19.
117. Suh H. Toll-like receptors in CNS viral infections / Suh H., Brosnan C., Lee S. // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2009. – V. 336. – P. 63–81.
118. Yang M. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation / Yang M., Min K., Joe E. // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – V. 85, № 11. – P. 2298–2305.
119. Lucas S. The role of inflammation in CNS injury and disease / Lucas S., Rothwell N., Gibson R. // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – V. 147 (Suppl.1). – P. 232–240.
120. Levi-Montalcini R. The saga of the nerve growth factor: preliminary studies, discovery, further development // Singapore: River Edge. NJ: World Scientific, 1997.
121. MacIntire, Guy K. Nerve growth factor: new research // New York: Nova Science Publishers – 2008.
122. Skaper, Stephen D. Neurotrophic factors: methods and protocols // New York: Humana Press - 2012.
123. Haddow AD, Odoi A. The incidence risk, clustering, and clinical presentation of La Crosse virus infections in the eastern United States, 2003–2007. - *PLoS One.* – 2009. - № 4.
124. Arvin A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / Arvin A. [et al.] // Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
125. WHO. World Health Organization // *Wkly Epidemiol. Rec.* - 2014; 89:265-287.

126. Tyler K.L: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's// *Herpes*. – 2004.- №11(Suppl 2). – P. 57-64.
127. Hind A. Beydoun. Sociodemographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and coinfections among adults in the USA/ Hind A. Beydoun. [et al.]// *International Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – V.14. – P.154-160.
128. Xu F. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States/ Xu F. [et al.]// *JAMA*. – 2006. – Vol.296. - P.964-973.
129. Gildeen D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes // *Herpes*. – 2004. - V.11(2). – P. 89-94.
130. Galil K. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999./ Galil K. [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002.- Vol. 21. – P. 931-934.
131. Cameron J.C. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland/ Cameron J.C. [et al.]// *Arch. Dis. Child.* – 2007.- Vol.92(2). – P. 1062-1066.
132. Rack A. L. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany/ Rack A. L. [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 42(1). – P. 40-48.
133. Yilmaz C., Gaksen H. Severe neurological complications of chickenpox. // *Eur. J. Gen. Med.* – 2005. – Vol. 2(4). P. 177-179.
134. Pahud B. A. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine/ Pahud B. [et al.]// *J. Infect. Dis.* – 2011 – Vol. 203(3). – P. 316-323.
135. Gershon A.A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine In: *Vaccines*, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds.// Pennsylvania: W.B. Saunders. – 2004. – P. 783-823.
136. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and infectious mononucleosis // *Adolesc. Med.State Art Rev.* – 2010. – V. 21, № 2. – P. 251–264.
137. Fujimoto H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 42, №1. – P. 33–40.

138. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. // *Journal of clinical virology*. - 2006.- Vol. 37, № 1. – P. 52-56.
139. Alvarez-Lafuente R. Clinical parameters and HHV-6 active replication in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. / Alvarez-Lafuente R. [et al.]// *Journal of clinical virology*. — 2006. — Vol. 37, № 1. — P. 24—26.
140. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system// *Herpes*. – 2004. - Vol. 11, № 2. – P. 105-111.
141. Hall C.B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / Hall C.B. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – V. 145. – P. 472–477.
142. Imms C. Children with cerebral palsy participate: a review of the literature // *Disabil. Rehabil.* – 2008. – Vol. 11/30; 30(24). – P.1867–1884.
143. Fowlkes A.L. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005. / Fowlkes A.L. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198. - P. 1685-1691.
144. Ooi M.H. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological and molecular epidemiological study/ Ooi M.H. [et al.] // *Clin.Infect.Dis.* – 2007.- Vol.44. – P.646- 656.
145. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // *Fields' Virology*. 4th Ed. Eds. D.N. Knipe, P.M. Howley. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins - 2001. – Vol. 24. – P. 723–775.
146. Chapman N.M., Kim K.S. Persistent coxsackievirus infection: enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy// *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2008. – V. 323. – P. 275–292.
147. Rose N.R. Autoimmunity in coxsackievirus infection // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2008. – V. 323. – P. 293–314.
148. Hamaguchi T. Acute encephalitis caused by intrafamilial transmission of enterovirus 71 in adult/ Hamaguchi T. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* -2008. –V. 14. (5). – P. 828–830.

149. Jacques J. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005/ Jacques J. [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. – V.46. (1). – P. 206–213.
150. Halperin J.J. Viral encephalitis – Background Arboviruses and Enteroviruses/ Halperin J.J. [et al.] // New York: Informa Healthcare. – 2008. -125-130.
151. Hollidge BS., González-Scarano F., Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. // *J. Neuroimmune Pharmacol.* -2010. – Vol.5. – P. 428–442.
152. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis // *Antiviral Res.* – 2003. – Vol. 57. - P.129-146.
153. Charrel R.N. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe/ Charrel R.N. [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2004. - V. 10 (12). - P. 1040 – 1055.
154. Gelpi E. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases/ Gelpi E. [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2005. - V. 64 (6). - P. 506 – 512.
155. Kunze U. Combating Tick-borne encephalitis: vaccination rates on the rates // *Wien Med. Wochenschr.* - 2008. - V. 158 (17). - P. 380 – 383.
156. Semenza J. C. Climate Change and Infectious Diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // *Lancet ID.* – 2009. - №9. - P. 365-375.
157. Solomon T., Vaughn D.W. Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. // *Curr. Top Microbiol. Immunol.*- 2002. – Vol. 267. – P. 171-94.
158. Ooi M.H. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central Sarawak, Malaysia, 1997-2005/ Ooi M.H. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008.- Vol.47. P. 458-68.
159. Campbell G.L. West Nile virus. / Campbell G.L. [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 95. – P. 19-29.
160. Solomon T., Ooi M.H. West Nile encephalitis. // *BMJ* – 2003. – Vol. 326. P.865-869.

161. Jones S.C. St. Louis encephalitis outbreak in Louisiana in 2001. / Jones S.C. [et al.] // J. La State Med. Soc. – 2002. – Vol.154. – P. 303-306.
162. Wasay M. St Louis encephalitis: a review of 11 cases in 1995 Dallas. / Wasay M. [et al.] // Tex. epidemic. Arch. Neurol. – 2000.- Vol. 57. – P.114-118.
163. Weaver S.C. Venezuelan equine encephalitis / Weaver S.C. [et al.]// Ann.Rev. Entomol.- 2004. – Vol.49.- P.141-174.
164. Navarro J.C. Postepizootic persistence of Venezuelan equine encephalitis virus/ Navarro J.C. [et al]// Emerg.Infect.Dis.- 2005.- Vol. 11(12). – P.907-915.
165. Walter K. S. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / Walter K. S. [et al] // PLoS Pathog. – 2016. -№ 12(7). P. 57-59.
166. Dandashi, J. A. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / Dandashi J. A. [et al] // J. Neuroinfect. Dis. – 2016. – №7(2). – P. 217.
167. Bouquet J. Longitudinal Transcriptome Analysis Reveals a Sustained Differential Gene Expression Signature in Patients Treated for Acute Lyme Disease / J. Bouquet [et al] // Mbio. – 2016. – №7(1). – P. 100-116.
168. Gray B. M. Pneumococcal microbiology and immunity // *Pediatr. Ann.* — 2002. – Vol. 31. – P. 233–240.
169. Bashir E. L. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis/ Bashir E. L., Laundry H., Booy M.//*Arch. Dis. Child.* — 2003. — V. 88. — P.615–620.
170. Bijlmer H.A. Worldwide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis industrialized versus non-industrialized countries // *Vaccine.* – 1991. - Vol. 9. – P.5-9.
171. Chapman SJ, Hill AV. Human genetic susceptibility to infectious disease. // *Nat. Rev. Genet.* – 2012. – Vol. 13.- P.175–188.
172. McCarthy MI. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. / McCarthy MI. [et al] // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. – Vol.9. – P.356–369.

173. Weiss N. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases / Weiss N. [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — №1788. — C. 842—857.
174. Aosasa S. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress / S. Aosasa [et al.] // *World. J. Surg.* — 2000. — Vol. 24, № 1. — P. 10–16.
175. Finney S.J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial / S.J. Finney, T.W. Evans // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 261–262.
176. Gilden D. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / D. Gilden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
177. Klingebiel R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis / R. Klingebiel [et al.] // *Neuropediatrics.* — 2002. — Vol. 33, № 1. — P. 37–40.
178. Garcia-Garcia J.A. Necrotizing granulomatous vasculitis in advanced HIV infection / J.A. Garcia-Garcia [et al.] // *J. Infect.* — 2003. — Vol. 47. — P. 333–335.
179. Siva A. Vasculitis of the nervous system / A. Siva // *J. Neurol.* — 2001. — Vol. 248, № 6. — P. 451–468.
180. Wasserman B.A. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system / Wasserman B.A. [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 455–459.
181. Aviv R.I. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / R.I. Aviv // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
182. Benseler S.M. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease / S.M. Benseler [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 2159–2167.
183. Aviv R.I. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood / R.I. Aviv [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 192–199.
184. Demaerel P. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis / Demaerel P. [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 1005–1012.

185. Kniesel U., Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 20, №1. – P.57-76.
186. Pardridge W. M. Molecular biology of the blood–brain barrier // *Mol. Biotechnol.* — 2005. — № 30 (1). — C. 57–70.
187. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – №16. – P.1-13.
188. Hawkins B. T., Davis T. P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease // *Pharmacol. Rev.* — 2005. — № 57. — P. 173–185.
189. S. Ohtsuki. New Aspects of the Blood–Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System // *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* — 2004. — № 27 (10). — C. 1489–1496.
190. Engelhardt B. Development of the blood-brain barrier // *Cell Tissue Res.* — 2003. — № 314. — P. 119–129.
191. Bundgaard M., Abbott N. J. All vertebrates started out with a glial blood-brain barrier 4-500 million years ago // *Glia.* — 2008. — № 56. — P. 699–708.
192. Bauer H. C. Proteins of the tight junctions in the blood-brain barrier / Bauer H. C. [et al.] // *Blood-spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease.* —2004. — P. 1–10.
193. Weksler B.B. Blood-brain barrier-specie properties of a human adult brain endothelial cell line / Weksler B.B. [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – №19. – P.1872-1874.
194. Saunders NR, Knott GW, Dziegielewska KM. Barriers in the immature brain // *Cell Mol. Neurobiol.* — 2000. — № 20. — P. 29–40.
195. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — № 14. — P. 1581—1593.
196. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability // *J. Anat.* — 2002. — № 200. — P. 629–638.
197. Nedergaard M., Ransom B., Goldman S.A. New roles for astrocytes: reddening the functional architecture of the brain // *Trends Neurosci.* – 2003. – №26. – P.523-530.



198. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2006. — № 7. — P. 41–53.
199. Takano T. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow / Takano T. [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9. №2. – P.260-267.
200. Michele S. B. Divergent cerebrospinal fluid cytokine network induced by non-viral and different viral infections on the central nervous system/ Michele S. B. [et al.] // *Infect.Dis.-2015.-V.15.- P. 345-358*
201. Holub M. Interferon-gamma and cortisol levels in cerebrospinal fluid and its relationship to the etiology of aseptic meningoencephalitis/ Holub M. [et al.] // *Prague Med. Rep.* – 2006.- Vol. 107, №3. – P.343-353.
202. Zajkowskia J. Concentration of interleukin 6 and 10 in tick-borne and purulent encephalomeningitis / Zajkowskia J. [et al.] // *Pol.Mercur.Lekarski.* – 2006. – Vol.21, №121. –P. 29-34.
203. Winter P. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis / Winter P. [et al.] // *J.Infect.Dis.* – 2004. –Vol.190, №9. - P. 1618-1626.
204. Molnar I. Nervous, immune, endocrine regulatory systems and diseases associated with nerve growth factor co-secretion. // New York: Nova Biomedical Books. – 2010.
205. Stephen D. Skaper Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons // *Immunology.* -2017.- Vol.151, №1. – P.1-15.
206. Hochhaus F. Elevated nerve growth factor and neurotrophin-3 levels in cerebrospinal fluid of children with hydrocephalus // *Pediatr.* – 2001. - №1.
207. Sanjiang Feng, Minghua Zhuang. Secretion of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell-line derived neurotrophic factor in co-culture of four cell types in cerebrospinal fluid-containing medium//*Neural. Regen. Res.* – 2012. – №7(36).
208. Radtke C. Transplantation of olfactory ensheathing cells as adjunct cell therapy for peripheral nerve injury. / Radtke C. [et al.] // *Cell Transplant.* – 2011. – Vol. 20, №2. – P.145–150.

209. Widenfalk J. Neurotrophic factors and receptors in the immature and adult spinal cord after mechanical injury or kainic acid. / Widenfalk J. [et al.] // J Neurosci. – 2001. – Vol. 21, №10. – P.3457–3475.
210. Agrawal A.K. Olfactory ensheathing cells transplantation restores functional deficits in rat model of Parkinson's disease: a cotransplantation approach with fetal ventral mesencephalic cells. / Agrawal A.K. [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2004. – Vol.16, №3. – P.516–526.
211. Aloe L. Nerve growth factor: focus on neuroscience and therapy. / Aloe L. [et al.] // Curr. Neuropharmacology. - 2015. – Vol.13, №3. – P.294-303
212. Maschke M. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. / Maschke M. [et al.] // Curr. Opin. Neurol. – 2004. – Vol. 17. – P. 475-80.
213. Scott W. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3<sup>rd</sup> ed. / Scott W. [et al.] // Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. – 2002. – P.1240.
214. High sensitive ELISA Kit for Nerve Growth Factor (NGF) SEA105Hu. Cloud-Clone Corp.: 2013; 8 p.