

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального  
медико-биологического агентства»

На правах рукописи

Широкова Александра Сергеевна

Клинико-лабораторные предикторы исходов  
энтеровирусных менингитов у детей

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Заслуженный  
деятель науки Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
Скрипченко Н.В.

Санкт-Петербург – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Энтеровирусный менингит: этиология, эпидемиология, патогенетические особенности и клинические проявления .....	11
1.2. Ближайшие и отдаленные исходы энтеровирусных менингитов и факторы, их модифицирующие .....	22
1.3. Астено-вегетативный синдром у реконвалесцентов менингитов и его коррекция .....	32
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ.....	39
ГЛАВА 3. ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ: ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ .....	49
3.1. Клинические проявления острого периода заболевания .....	49
3.2. Преморбидные особенности детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита.....	64
3.3. Неврологический статус и вегетативный тонусу детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита.....	70
3.4. Когнитивный статус детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита .....	76
3.5. Нейроиммунные показатели у детей - реконвалесцентов .....	83
энтеровирусного менингита.....	83
ГЛАВА 4. ПОДХОДЫ К ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ .....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	99
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	112

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) являются медико-социально значимыми для многих стран мира. В Российской Федерации регистрируется высокая заболеваемость ЭВИ, а наибольший ее уровень на протяжении последнего десятилетия отмечается в Дальневосточном федеральном округе (ДФО). Хабаровский край является одной из таких неблагополучных территорий, где в течение длительного периода наблюдения - с 1956 года по настоящее время, - ЭВИ ежегодно болеют сотни и даже тысячи жителей, преимущественно дети. Серозный вирусный менингит (СВМ) регистрируется в среднем у половины заболевших лиц, что делает его основным маркером ЭВИ [108, 109, 111, 159].

Подростковый возраст - это время серьезных когнитивных перемен. Еще в конце XX в. считалось, что развитие мозга в основном заканчивается в детском возрасте, однако в последние два десятилетия было установлено, что оно завершается к 25 годам. Огромное значение в этом процессе принадлежит медиальной префронтальной коре - отделам мозга, необходимым для высшей интеллектуальной деятельности. Медиальная префронтальная кора максимально развивается приблизительно к 15-ти годам. В течение всего подросткового периода в ней формируются новые связи и пути, и происходит важная реорганизация нейронных сетей, существенно влияющая на формирование личности [41, 279].

Основой наших исследований явились положения о том, что возникновение, течение и исход любого заболевания определяется тяжестью самого заболевания, возрастом ребенка и своеобразием преморбидного состояния пациента. Дети, находящиеся в периоде интенсивного роста и развития, который сопровождается функциональной неустойчивостью регуляторных систем организма, становятся наиболее чувствительными к неблагоприятным внешним воздействиям - в данном случае к энтеровирусам.

**Цель исследования** - изучить ближайшие и отдаленные исходы среднетяжелого энтеровирусного менингита у детей в Хабаровском крае и факторы, их модифицирующие.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические проявления острого периода и исходы в периоде ранней и поздней реконвалесценции у детей с энтеровирусным менингитом (ЭВМ) среднетяжелого течения.
2. Охарактеризовать вегетативный тонус и когнитивные функции у пациентов - реконвалесцентов ЭВМ среднетяжелого течения в различные периоды заболевания в зависимости от уровня плеоцитоза в остром периоде.
3. Оценить содержание белка S100 и нейронспецифической енолазы (NSE) в крови детей в остром периоде ЭВМ и периоде ранней и поздней реконвалесценции в зависимости от уровня плеоцитоза в остром периоде.
4. Провести корреляционный анализ между содержанием нейроспецифических белков (белок S100 и NSE), состоянием вегетативного тонуса и когнитивными нарушениями у реконвалесцентов ЭВМ.
5. Оптимизировать методы медикаментозной коррекции вегетативного статуса и когнитивных нарушений у реконвалесцентов ЭВМ.

**Новизна исследования**

Энтеровирусный менингит у детей в Хабаровском крае протекает преимущественно изолированно ( $76,57 \pm 2,5\%$ ), с преобладанием среднетяжелого течения ( $92,31 \pm 1,58\%$ ), и характеризуется формированием в периоде ранней и поздней реконвалесценции когнитивных нарушений и расстройств вегетативного тонуса.

Выявлено, что на течение и исходы ЭВМ оказывает влияние преморбидный фон пациентов.

Установлено, что в периоде ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ у детей сохраняется интратекальный дисбаланс за счет повышенного содержания нейроспецифического белка S100, что коррелирует с выраженностью вегетативных и когнитивных нарушений.

Научно обосновано показание к назначению препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 пациентам с ЭВМ в периоде ранней реконвалесценции для коррекции астеновегетативных нарушений.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

На основании выявленных особенностей течения ЭВМ у детей в Хабаровском крае, уточнения роли нейроспецифических белков в формировании клинических проявлений в периоде ранней и поздней реконвалесценции, актуализирована тактика диспансерного наблюдения за детьми-реконвалесцентами ЭВМ и предложено использование препаратов релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 для коррекции у реконвалесцентов астеновегетативных и когнитивных нарушений.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось исследование применения методов научного познания, научные достижения отечественных и зарубежных исследователей, практические медицинские рекомендации в области изучения инфекционных заболеваний нервной системы.

Объект исследования - пациенты с ЭВМ в возрасте от 5 до 17 лет (286 случаев).

Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного ретро- и проспективного исследования с использованием клинических, лабораторных и статистических методов. Диссертационное исследование включало несколько этапов. На первом этапе проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования - изучено 291 наименование, в том числе 164 - отечественных и 127 - зарубежных. На втором этапе выполнен ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных данных. На третьем этапе проанализированы результаты комплексного обследования пациентов в остром периоде ЭВМ и реконвалесцентов ЭВМ.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением описательной статистики, многофакторного анализа, вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона ( $r$ ); корреляционного анализа с коэффициентом ранговой корреляции Спирмана [достоверная вероятность  $> 0,95$  (95%); уровень значимости (вероятность ошибки)  $< 0,05$  ( $< 5\%$ ); достоверная вероятность

>0,99 (99%); уровень значимости (вероятность ошибки) < 0,01 (< 1%)]. Использовали программную систему STATISTICA for Windows, версия 10.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Протокол диссертационного исследования на тему «Клинико-лабораторная характеристика у подростков отдаленных исходов серозных менингитов в Хабаровском крае» был одобрен Комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России) (протокол № 6 от 20.12.2013г.).

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Энтеровирусные менингиты у детей в Хабаровском крае в  $92,31 \pm 1,58\%$  случаев имеют среднетяжелое течение. В периоде реконвалесценции у всех пациентов наблюдаются изменения вегетативного тонуса и когнитивные расстройства, степень выраженности которых коррелирует с особенностями преморбидного фона, возрастом, показателем плеоцитоза в остром периоде заболевания содержанием нейроспецифических белков - NSEи белка S100.

2. Научно-обоснованным подходом к оптимизации исходов ЭВМ у детей является медикаментозная коррекция вегетативного тонуса и когнитивных расстройств с помощью препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100.

### **Связь работы с научными программами, планами**

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) 28.11.2013 (протокол №8).

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в рамках научно-исследовательской работы №007-04 «Клинико-лабораторная характеристика отдаленных исходов нейроинфекций у подростков и лиц молодого возраста».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.11 - «Нервные болезни» (медицинские науки).

### **Личный вклад автора**

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Набор клинического материала, планирование разделов работы, определение методического подхода, интерпретация полученного материала выполнены автором самостоятельно. Доля участия автора в работе с протоколами, сборе материала диссертации, осмотре обследуемых пациентов, в анализе и обобщении материала - 100%. Нейроиммунологические исследования проводились совместно с сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. Автором лично были проведены ретроспективный и проспективный анализ клинико-инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с ЭВМ и реконвалесцентов, обработка и статистический анализ клинического материала, включая разработку прогностических моделей, а также анкетирование детей и их родителей с целью оценки отдаленных исходов заболевания.

### **Степень достоверности и апробации результатов работы**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается репрезентативным количеством наблюдений ( $n=306$ ), в том числе в основной и контрольной группах, позволяющим проводить статистическую обработку и формулировать выводы.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Ученого совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол № 9 от 29 ноября 2018 года).

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конкурсе «Эстафета вузовской науки – 2014, г. Москва» (проект признан победителем платформы «Неврология»), XVII краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов (г. Хабаровск, 2015), первой Международной (русскоязычной) неврологической школе в Судаче «Инновации в клинической неврологии» (г. Судак, 2015), XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (г. Санкт-Петербург, 2015), V Юбилейном Балтийском конгрессе по детской неврологии (г. Санкт-Петербург, 2015), V внутривузовском конкурсе научно-исследовательских и инновационных проектов студентов и аспирантов ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (г. Хабаровск, 2016) – получен грант на исследования, XIX краевом открытом конкурсе-конференции молодых ученых (г. Хабаровск, 2017).**

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы, отделения медицинской реабилитации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации» министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» министерства здравоохранения Хабаровского края и используются при проведении занятий со студентами 4-6 курсов и курсантами ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России на кафедрах поликлинической педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС.

### **Публикации**

Содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в автореферате, 12 работах соискателя, в том числе 8, - опубликованных в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.



**Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 143 страницах, содержит 22 таблицы, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 291 источник (164 отечественных и 127 иностранных авторов), списка сокращений.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные заболевания являются одними из самых распространенных в мире как среди взрослых, так и среди детей (8600 случаев на 100 000 детского населения в год). Инфекционные заболевания нервной системы (НС) имеют важное медико-социальное значение не только ввиду их широкой распространенности, но и частого неблагоприятного исхода, - инвалидизации, которая развивается в 45-60% случаев. В структуре нейроинфекций у детей преобладают менингиты - гнойные (32,7%) и серозные (22,9%) [86, 192, 198].

Энтеровирусная инфекция в настоящее время является одной из приоритетных в изучении в связи с повсеместной распространенностью, клиническим полиморфизмом, тропностью энтеровирусов к НС, высокой частотой развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом. Ведущей клинической формой заболевания является менингит [118, 229]. Поэтому в Российской Федерации с 2006 г. введена повсеместная обязательная регистрация случаев ЭВИ и энтеровирусных менингитов (ЭВМ), подтвержденных лабораторно [64].

В периоды подъема заболеваемости ЭВИ чаще всего болеют дети в возрасте до 17 лет (89,9%), что обусловлено отсутствием в детском возрасте естественного иммунитета. Категориями населения, наиболее уязвимыми к ЭВИ, у которых заболевание протекает в тяжелой форме и / или приводит к летальному исходу, являются новорожденные, дети и лица с иммунодефицитом [118, 160, 184, 218, 233].

Особую актуальность проблема нейроинфекций приобретает у подростков в связи с тем, что в этом возрастном периоде наблюдается активный рост, интенсивное гормональное и интеллектуальное развитие ребенка, и его становление как личности и члена социума, и поражения НС могут приводить к неблагоприятным социальным последствиям [32, 41, 86, 110, 200, 279].

Поэтому актуальность клинического мониторинга детей и подростков-реконвалесцентов ЭВМ не вызывает сомнений.

## **1.1. Энцефалит: этиология, эпидемиология, патогенетические особенности и клинические проявления**

Энцефалиты (EVs) - это РНК-содержащие вирусы, распространенные повсеместно. Причинами возникновения массовых вспышек заболевания являются многообразие возбудителей и клинических форм, бессимптомное носительство как среди детей, так и среди взрослых, высокая контагиозность, способность длительно сохраняться в водных объектах и отсутствие специфической профилактики. Высокая генетическая изменчивость EVs, позволяет прогнозировать появление в природе новых высокопатогенных штаммов [50, 64, 73, 113, 116, 117, 161, 162, 183, 197, 204, 245, 274, 275, 287].

В Российской Федерации отмечается неравномерная интенсивность эпидемического процесса ЭВИ. Наименьшая заболеваемость отмечается в Северо-Западном округе, а наибольшая - в ДВФО. В 15 регионах наблюдаются регулярные подъемы заболеваемости ЭВИ, в том числе в семи - преимущественно в форме ЭВМ [68, 78, 96, 97, 118, 142, 161, 164]. Ряд вспышек ЭВИ в России явился результатом трансграничного перемещения EVs [50, 97, 113].

По данным референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций ФБУН НИИ ЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (г. Нижний Новгород), в Российской Федерации эпидемические подъемы заболеваемости имели место в 2013 г. (11,26 на 100 000 нас., в т.ч. ЭВМ - 5,02 на 100 000 нас.) и 2016 г. (9,79 и 2,99 на 100 000 нас. соответственно). В 2016 г. заболеваемость ЭВИ среди детей до 17 лет составила 46,01 на 100 000 нас., ЭВМ - 13,52 на 100 000 нас. [78, 147].

Дальневосточный федеральный округ является эндемичным для ЭВИ. По данным ФБУН «Хабаровский НИИ ЭМ» Роспотребнадзора, ежегодно на территории округа регистрируется от 500 до 3000 случаев ЭВИ, а показатель заболеваемости варьирует от 8,9 до 54,0 случаев на 100 000 нас., и в отдельные годы (2011, 2013, 2016) значительно (до 16 раз) превышает общероссийские показатели.

В Хабаровском крае в период эпидемиологического подъема заболеваемости преобладает ЭВМ, а в условиях умеренного повышения заболеваемости - формы без поражения нервной системы (герпангина, энтеровирусная лихорадка и диарея). Удельный вес неврологических форм в среднем составляет около половины от всех вариантов ЭВИ (50,4%), доля детей в возрасте 10,1 - 14 лет незначительна и достигает 7,9% [56, 108, 109].

Ежегодно регистрируются очаги групповой заболеваемости в детских коллективах. Основная заболеваемость ЭВМ приходится на детей до 14 лет (93,5%). Удельный вес детей раннего возраста достигает 16,8%, 44,3% приходится на дошкольников, 29,3% - на младших школьников. Мальчики преобладают над девочками (62,9% и 37,1% соответственно) [116, 117].

Спектр EVs, вызывающих подъемы заболевания, гетерогенен и ежегодно изменяется. На территории РФ циркулирует до 44 типов энтеровирусов. Высокие показатели заболеваемости ЭВМ были отмечены в период активизации вируса ЭВ71, генетически родственном современному китайскому штамму, и ЕСНО30 [163, 198, 210]. На территории Хабаровского края циркулирует множество штаммов EVs, способных вызывать как спорадические случаи заболеваний, так и эпидемии, что обусловлено региональными климатогеографическими особенностями [117].

В Хабаровском крае установлена четкая сезонность заболеваемости ЭВИ, со средней продолжительностью 10-14 недель, с началом в июне-июле, пиком (до 80%) - в июле-августе и завершением в сентябре-ноябре [109].

По данным М.Б. Цукер (1963 г.), у многих больных с ЭВМ наблюдались легкие органические симптомы, регрессировавшие в течение нескольких дней, - гиперрефлексия, анизорефлексия, рефлекс Бабинского, периферический парез мимических мышц, нистагм, атаксия. Спутанность сознания, бред и генерализованные тонико-клонические судороги имели место при больших вспышках (индекс заболеваемости 2000 и более на 100 000 нас.), в отдельных тяжелых случаях, на высоте температурной реакции [4, 152]. Современные отечественные и зарубежные авторы, описывая вспышки, вызванные различными типами энтеровиру-

сов, выделяют только одну форму поражения центральной нервной системы (ЦНС) - серозный менингит (СМ) [118, 154, 179, 190, 229, 259, 285].

Классификация Б.Я. Резника и С.Ф. Спалека предусматривает 3 варианта тяжести течения СВМ[112].

Известно, что в патогенезе инфекционного процесса важное значение принадлежит особенностям как микро-, так и макроорганизма. Индивидуальные свойства возбудителя могут изменяться в процессе заболевания и вызывать в организме хозяина специфические повреждения и ответные реакции - воспалительные, иммунные, нейроэндокринные и др., - которые напрямую зависят от общего состояния человека [151]. Исследование иммунного статуса больных с ЭВМ выявило негрубые иммунодепрессивные изменения в остром периоде заболевания [158].

В конце прошлого века было обнаружено, что головной мозг (ГМ) осуществляет иммунные функции посредством лимфоидных и нелимфоидных клеток и их продуктов, а также участвует в генерации и регуляции иммунных ответов ЦНС и общей иммунной системы организма [65].

Универсального механизма иммунного ответа для всех инфекций нет, но существует тесная связь иммуногенеза, клиники и тяжести инфекционного процесса [100, 187]. Экспрессия провоспалительных цитокинов, низкая в норме, резко возрастает при повреждении и стрессе. Для ЭВМ, в отличие от других форм ЭВИ, характерно выраженное изменение концентрации провоспалительных цитокинов, что обусловлено влиянием местного иммунитета на цитокиновый статус, что обусловлено стимуляцией клеточного иммунитета [89].

Установлено, что при тяжелых формах вирусных менингитов, в отличие от заболеваний средней тяжести, наблюдается увеличение концентрации ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и снижение ИЛ-2, ИНФ-α, ИНФ-γ. Эти изменения сохраняются в периоде реконвалесценции, свидетельствуют о медленном регрессе воспаления и могут использоваться в клинической практике для прогнозирования течения и исходов менингитов у детей [37, 53, 271].

Роль гормонов в поддержании иммунного гомеостаза до конца не известна. При изменениях в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси обычно развивается снижение уровня общего трийодтиронина. Дискутабельным остается вопрос развития вторичного гипотиреоза («синдром нетиреоидных заболеваний» - NTIS, СНТЗ) на фоне нейроинфекции у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы; существенную роль в его формировании отводят цитокинам и липосахаридным антигенам [24].

У детей с нейроинфекциями в остром периоде заболевания обнаружено повышение секреции кортизола, не зависящее от гендерных и возрастных особенностей и максимально выраженное при бактериальных инфекциях [217]. Установлено, что у детей-реконвалесцентов менингитов, в отличие от взрослых пациентов, в периоде поздней реконвалесценции не отмечается нарушение функции надпочечников и синтеза половых гормонов [200].

Энтеровирусный менингит у детей имеет ряд иммунологических особенностей: в остром периоде заболевания снижается экспрессия Т-клеточных маркеров CD3, CD4, CD8 и активируется синтез маркеров HLADR, CD11b, CD38. Отсутствие выраженной системной воспалительной реакции указывает на слабую активацию клеток-продуцентов и недостаточность иммунного ответа I типа [47].

У детей - реконвалесцентов клещевого энцефалита и бактериального гнойного менингита (БГМ) в периоде реконвалесценции обнаружены иммунологические расстройства, проявившиеся увеличением частоты инфекционных заболеваний и аллергических реакций, нарушавших социальную адаптацию пациентов в семье и детском коллективе, и снижавших качество жизни детей и их родителей [52].

Актуальным является поиск предикторов и биомаркеров повреждения ГМ, которые могут быть использованы в диагностике и лечении различных неврологических заболеваний. Нейродиструкция сопровождается увеличением в различных биологических жидкостях концентрации ряда веществ, уровень которых коррелирует с выраженностью повреждения. К биомаркерам повреждения относят

нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры оксидативного стресса, медиаторы воспаления и др. [7, 202, 247, 265, 283].

В современной клинической практике в качестве маркеров повреждения НС используют определение уровня нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Эти белки наиболее специфичны для клеток эктодермального происхождения, хотя обнаруживаются в разных тканях и выявляются в норме в сыворотке крови в низких концентрациях вследствие естественной и / или индуцированной гибели нейронов. Их концентрация возрастает при патологических состояниях (гипоксии, травмах, инсультах, нейроэндокринных опухолях, нейродегенеративных и соматических заболеваниях, в том числе - при сепсисе), и свидетельствует о повреждении НС (гибель нейроэпителиальных клеток). Проведение динамического иммуноферментного скрининга позволяет оценить как степень повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так и процессы его восстановления [175, 177, 199].

Нейронспецифическая енолаза (NSE, англ. NSE -neuron-specific enolase) -2-фосфо-D-глицерат-гидролаза, является одним из наиболее специфичных маркеров повреждения нервной ткани. Это внутриклеточный гликолитический фермент, участвующий в превращении 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, образованный из трех типов субъединиц  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , существующий в виде нескольких димерных изоферментов ( $\alpha\alpha$ ,  $\alpha\beta$ ,  $\alpha\gamma$ ,  $\beta\beta$ ,  $\gamma\gamma$ ), и обладающий молекулярной массой 78 кДа. Клинический интерес представляют гомологические  $\gamma\gamma$ - или гетерологические  $\alpha\gamma$ -изоферменты, которые и называют NSE.

Хотя NSE является маркером всех дифференцированных нейронов, она также определяется в эритроцитах, тромбоцитах и плазматических клетках, нейроэндокринных клетках и происходящих из них опухолях [288]. Уровень NSE в сыворотке крови не зависит от пола и возраста и не превышает 13 нг/мл (от 3 до 12,5 нг/мл) [6, 217, 242]. В отсутствие онкологического заболевания повышенный уровень NSE в периферической крови будет выявляться только при повреждении нейронально-глиальных структур. Без этого, даже при повышенной проницаемости ГЭБ, он будет оставаться в пределах референтных значений [155, 221, 232].

Белок S100 - это второй нейроспецифический белок, который был обнаружен в 1965 г. Б.В. Моором при исследовании клеток мозга быка. В дальнейшем он был найден у всех позвоночных, в том числе и у человека, а также у растений. Свое название он получил благодаря способности оставаться в насыщенном растворе сульфата аммония при нейтральной pH в растворенном состоянии (S - solution, растворимый). Изначально белок S100 считался специфичным для глиальных и шванновских клеток. На сегодняшний день выделено более 20 различных его мономеров. Ряд исследователей считает белок S100 маркером клеток нейроэктодермального происхождения, что связано с выявлением мономеров S100 $\alpha$ 1 $\beta$  и S100 $\beta$  как в астроцитах и шванновских клетках, так и в меланоцитах, хондроцитах, скелетных и гладкомышечных клетках, адипоцитах и клетках поджелудочной железы, а также в тканях злокачественных образований (меланома и базалиома)[8, 281].

В настоящее время установлено, что белок S100 участвует в регулировании внутриклеточных метаболических процессов (фосфорилирование белков, дифференциация клеток и их рост, восприятие и передача сигналов, апоптоз). Белок S100 $\beta$ , являясь компонентом кальций-связывающих центров органелл клеток, регулирует уровень внутриклеточного кальция, влияя на процессы генерации и передачи нервного импульса. Обладая сродством к ионам цинка (к группе цинк-содержащих белков относятся протеинкиназы, факторы трансформации, белки цитоскелета и др.), белок S100 $\beta$  влияет на экспрессию генов [266]. Таким образом белок S100 участвует в процессах высшей нервной деятельности - адаптации, формировании эмоций, памяти и обучения [231].

Белки S100 влияют на уровень специфического связывания лигандов - ГАМК, дофамина, серотонина и норадреналина с рецепторами, тем самым обеспечивают функциональный гомеостаз клеток ГМ. В пико- и наномолярных концентрациях (физиологических, менее 105 нг/мл), белок S100 $\beta$  обладает нейроростовыми и нейротрофическими свойствами, регулирует нейрогенез, повышает экспрессию антиапоптотического белка Bcl1, стимулирует пролиферацию астроцитов и поглощение ими глутамата, потенцирует рост аксонов. При повышении



концентрации белка реализуется нейро- и цитотоксический эффект, который обусловлен резким подъемом уровня внутриклеточного кальция, а также происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота iNOS, увеличивается секреция астроцитами интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [273]. В условиях окислительного стресса даже в физиологических концентрациях белок S100 $\beta$  может стимулировать апоптоз нейронов [260]. Ряд авторов отводят белку S100 $\beta$  роль С-реактивного белка относительно воспалительных заболеваний ГМ [268].

В норме, у практически здоровых людей, уровень белка S100 составляет в среднем 54 нг/л, не превышает 90 нг/л и не имеет гендерных различий, однако может подвергаться сезонным колебаниям [236]. Уровень белка возрастает при повреждении или некрозе астроцитов, которые сопровождаются пассивной секрецией белка из клеток [207].

Экспрессия белка S100 $\beta$  астроцитами и клетками микроглии стимулируется провоспалительным интерлейкином-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ),  $\beta$ -амилоидом, антидепрессантами, мозговым нейротрофическим фактором BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и подавляется эпидермальным фактором роста EGF (epidermal growth factor) и провоспалительным интерлейкином- $\gamma$  (ИЛ- $\gamma$ ) [205].

В отличие от уровня NSE, концентрация белка S100 $\beta$  в крови относительно стабильна и не повышается при гемолизе, что, по мнению ряда авторов, позволяет использовать повышение уровня белка S100 не в качестве маркера повреждения нейроглии, а как показатель нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) различной этиологии [219].

Естественная иммунореактивность на нейрональные белки обнаруживается у 95% взрослого населения, повышается с возрастом и не зависит от пола пациента. Установлено, что аутоантитела к антигенам ГМ, в том числе и антитела к белку S100, могут проникать через интактный ГЭБ [253, 270].

Антитела к белку S100 нейтрализуют избыточное количество молекул белка и препятствуют его токсическим эффектам, а также оказывают нейротрофическое действие [3]. Однако существует мнение, что развивающийся при тяжелых пора-

жениях НС высокий уровень антител к нейрональным белкам и образованные ими иммунные комплексы способны вторично повреждать структурные компоненты ГЭБ и запускать аутоиммунное поражение мозга. Повышение титров аутоантител к НСБ регистрируется в остром периоде поражения НС. Уровень антител остается высоким в течение нескольких недель, и в дальнейшем постепенно снижается до нормы, что совпадает с регрессом клинических проявлений [253].

Однако в ряде исследований выявлена обратная корреляционная связь между высоким уровнем идиопатических и антиидиопатических антител к белкам S100 и другим НСБ, и степенью выраженности неврологических нарушений у детей с последствиями пре- и перинатального поражения нервной системы [13].

Чтобы оценить степень повреждения НС и спрогнозировать исходпатологических состояний активно применяется метод определения уровня НСБ во внеклеточных средах.

Так у пациентов с черепно-мозговой травмой в первые сутки заболевания повышается и длительно оставался высоким уровень НСБ, который коррелирует с тяжестью повреждения ГМ - степенью повреждения нейронально-глиальных структур и продолжительностью комы [132, 135, 167, 175, 254].

Выявлено повышение уровня NSE при эпилепсии и синкопах, диссомнических расстройствах [32, 194, 222]. Характер изменений уровня НСБ у детей с черепно-мозговой травмой и эпилепсией согласуется с таковым у взрослых пациентов [195].

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем белка S100 и тяжестью состояния по шкале NIHSS, а также прогнозом течения заболевания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [244, 290]. Резкое повышение уровня NSE и белка S100 у пациентов после сердечно-легочной реанимации является маркером гипоксически-ишемического повреждения нервной системы во время критического состояния [234].

Доказана роль белка S100 в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии, а также установлена корреляция между повышением уровня НСБ и выраженностью эндотелиальной дисфункции [46,145]. У па-

циентов с депрессией также регистрируется повышенный уровень белка S100 [272].

Содержание НСБ у детей достаточно специфично [181]. Значительное повышение содержания белка S100, обусловленное разрушением нейрональных мембран микроглии, которая первой реагирует на развитие острой ишемии мозга, и нарушением кальциевого гомеостаза в НС, регистрируется у всех детей с перинатальным поражением НС в первые 48-72 часа жизни [43, 99,129]. Выявлена и подтверждена результатами нейровизуализации прямая корреляционная связь между длительностью сохранения повышенной концентрации белка S100 и персистенцией неврологических симптомов [26, 128].

У прооперированных под наркозом детей обнаружено достоверное увеличение содержания NSE и белка S100 $\beta$  и отрицательная корреляционная связь с возрастом пациентов [213].

Вместе с тем содержание уровня НСБ у пациентов с инфекционными поражениями НС остается малоизученным. Впервые содержание НСБ и их роль в объективизации нейроинфекций были изучены И.А. Беляевой (1995) в остром периоде клещевого энцефалита (КЭ). Дальнейшее изучение подтвердило факт снижения резистентности ГЭБ при клещевых инфекциях и обосновали роль NSE в качестве основного маркера повреждения НС [20, 59]. Исследования О.Н. Сумливой и соавт. (2016) показали связь высокого уровня NSE в ликворе и крови больных КЭ с тяжестью течения воспаления. У пациентов с очаговыми формами КЭ выявлено достоверное стойкое повышение уровня NSE и сохранение его высокой концентрации в период регресса клинических симптомов, в то время как у больных непаралитическими формами КЭ значения NSE оставались стабильными и не выходили за пределы референсных показателей [139].

Изучение содержания НСБ при нейроинфекциях у детей приобретает особое значение. Патологический процесс в ГМ проявляется гемодинамическими расстройствами со снижением перфузионного кровотока, которые вызывают гипоксию и ишемию мозга, повышение проницаемости ГЭБ и активацию синтеза биологически-активных веществ и простагландинов. Интратекальное воспаление

обуславливает позднюю санацию ЦСЖ, длительное сохранение менингеальных симптомов и более частое обнаружение у пациентов остаточных явлений к моменту выписки [85].

Исследованию уровня S100 у пациентов с БГМ посвящены работы D. Gazzolo (2004) [214]. Макаровой Т.Е. и Молочным В.П. (2012) обнаружено значительное повышение уровня NSE у детей в остром периоде БГМ, которое, несмотря на последующее снижение в динамике в 1,5 раза, в период ранней реконвалесценции не достигало нормы и коррелировало с тяжестью воспалительного процесса в ЦНС и выраженностью неврологических расстройств [87]. Исследования маркеров повреждения нейронов и глиии в ЦСЖ при менингитах у детей, выполненные в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, свидетельствовали о более выраженном повышении уровня NSE и белка S100 при БГМ, чем при СМ, что, по мнению авторов, отражало более выраженное повреждение ГЭБ [71].

Серьезные менингиты распространены широко и, несмотря на относительно благоприятное течение, характеризуются развитием у реконвалесцентов психовегетативного синдрома, который нарушает адаптацию детей и снижает качество их жизни [74, 75, 85].

При лечении заболеваний НС важно учитывать не только возраст, но и некоторые состояния пациентов - физиологические и патологические. Так, в пубертатном периоде у практически здоровых лиц на фоне гормональных изменений и синдрома вегетативной дисфункции (СВД) отмечаются изменения уровня НСБ. Ряд исследований свидетельствует о том, что у детей, имеющих отягощенный акушерский анамнез, концентрация белка S100 достоверно увеличивается в пубертатном периоде (до  $150,4 \pm 8,1$  нг/л). Эти подростки считались практически здоровыми (не имел анамнеза травм и инфекций НС, а также тяжелых соматических заболеваний). По мнению С.Г. Джума (2007), такие изменения у подростков связаны с СВД пубертатного периода, который сопровождается активацией перекисного окисления липидов, с последующим повреждением клеточных мембран и выходом НСБ и других метаболитов в кровь [28].

У подростков с низкой оценкой по шкале Апгар регистрировался нормальный уровень NSE ( $8,6 \pm 0,5$  мкг/л) при максимальных значениях белка S100 [45, 120]. Наименьшие показатели уровня NSE регистрировались у детей с очень высокими показателями физического развития, которые не имели отягощенного преморбидного фона [31]. В отсутствие отягощенного акушерского анамнеза у подростков с СВД содержание белка S100 было достоверно выше (в 1,5-2 раза), чем у практически здоровых детей, достигая  $149,6 \pm 9,5$  нг/л при перманентном течении СВД и  $154,4 \pm 4,06$  нг/л при перманентно-пароксизмальном течении. Наличие при этом нормального уровня NSE ( $8,3 \pm 5$  мкг/л), по мнению исследователей, позволяет предположить у обследуемых лиц преимущественное повреждение микроглии [120].

Таким образом, ближайшие исходы ЭВМ широко представлены в доступной литературе. В то же время исследования отдаленных исходов единичны и посвящены преимущественно анализу неврологических последствий. Они свидетельствуют, что инфекционное заболевание НС декомпенсирует имеющийся преморбидный дефект. Это проявляется в остром периоде болезни усилением симптомов, а в период реконвалесценции - более длительным сохранением или появлением новых неврологических симптомов даже у совершенно здоровых лиц. В настоящее время большое внимание уделяется преморбидным особенностям пациентов - перинатальному гипоксически-ишемическому поражению НС и синдрому недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ). Однако взаимосвязь между проявлениями перинатальной энцефалопатии, внешними фенотипическими признаками СНДСТ и особенностями морфологии и функции НС изучена недостаточно. В доступной литературе мы не обнаружили исследований, посвященных изучению таких особенностей у пациентов с ЭВМ, а также влияния отягощенного преморбидна на состояние вегетативной и когнитивной сфер реконвалесцентом СВМ.

Определение уровня НСБ (NSE и белка S100) является важным и перспективным для терапии ряда заболеваний НС. В связи с тем, что исследования, каса-

ющиеся содержания НСБ у детей при СВМ и ЭВМ являются единичными, их дальнейшее изучение актуально.

Хабаровский край характеризуется высокой заболеваемостью населения ЭВИ с преимущественным вовлечением в эпидемический процесс детей, сезонным подъемом заболеваемости в июне - октябре с пиком в августе. Основным маркером ЭВИ является СВМ, который регистрируется в 50% случаев. Несмотря на незначительный удельный вес подростков в возрастной структуре больных ЭВМ (около 10%), изучение у них ближайших и отдаленных исходов нейроинфекции является актуальным. Это обусловлено рядом причин – пубертатным кризисом, активным формированием личности, а также отягощенным преморбидным фоном большинства детей.

Становится очевидной необходимость изучения содержания маркеров повреждения мозговой ткани - белка S100 и NSE в крови реконвалесцентов ЭВМ, а также поиска фармакопрепаратов, положительно влияющих на состояние вегетативной и когнитивной сфер таких детей.

## **1.2. Ближайшие и отдаленные исходы энтеровирусных менингитов и факторы, их модифицирующие**

На сегодняшний день существовавшая ранее гипотеза о «безопасности» менингита, как заболевания, поражающего только мягкую мозговую оболочку, полностью опровергнута. В 2005 году Kumar R. предположил, что вирусный энцефалит может быть компонентом вирусного менингита [220], Berger J.R. и Houff S. (2008) описали вовлечение вещества ГМ при герпетическом менингите [173]. Последующие исследования подтвердили условность разделения терминов менингит и энцефалит [173, 186, 243, 276]. В ряде исследований показано разрушающее воздействие вируса Коксаки В3 на нейроны [117, 199].

Поэтому в последние годы большое внимание уделяется изучению периода ранней и поздней реконвалесценции нейроинфекций.

Согласно МКБ-10, «последствиями» воспалительного поражения ЦНС называют состояния, существующие в течение года и/или более от начала вызвавшего их процесса. В связи с существованием различных вариантов течения заболевания (инаппарантная, острая инфекция и персистенция с латентным, хроническим или медленным течением), «последствия» могут быть резидуальными и прогрессирующими [136].

Выделяют ближайшие (от шести месяцев до одного года) и отдаленные (более одного года) исходы нейроинфекций [42].

Большинство исследователей едины во мнении, что у детей психоневрологические нарушения при менингитах наблюдаются не только в остром периоде заболевания, но и после клинического выздоровления. Несмотря на относительно благоприятное течение, СВМ является тяжелым заболеванием НС, способным вызвать в остром периоде и / или в периоде ранней и поздней реконвалесценции церебастенический, астеноневротический, диэнцефальный, гипертензионный синдромы, энцефалопатию и двигательные расстройства.

Работы, посвященные динамическому наблюдению за реконвалесцентами, единичны и выполнены на малочисленных группах. По мнению Sells C.J. et al. (1975) спустя 1,5 - 5,5 лет только 58% детей были неврологически здоровы. Наибольшие изменения речевых и психических функций выявлены у детей, перенесшие ЭВМ в возрасте до 1 года [267]. Такие дети в подростковом периоде имели проблемы с памятью, вниманием, поведением, обучением чтению, что затрудняло образовательный процесс и социальную адаптацию [171].

Исследования, проведенные в Тихоокеанском регионе, показали, что при менингитах и менингоэнцефалитах, вызванных EVs71 типа, у детей в период от 1,5 года до 7-ми лет обнаруживается снижение когнитивных функций разной степени выраженности, в том числе - синдром гиперактивности и дефицита внимания, что, по мнению авторов, косвенно свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс речевых центров ГМ и нарушало адаптацию детей в коллективе [216, 237].

Динамическое наблюдение за детьми, перенесшими менингит и менингоэнцефалит, вызванный EVs в Сингапуре, обнаружило у реконвалесцентов непродолжительные симптомы вегетативной дисфункции, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения, и в редких случаях, формирование вторичной эпилепсии, что, по мнению авторов, требовало дальнейшего наблюдения за данной группой пациентов [198].

Выявленные у реконвалесцентов СВМ нарушения сна не коррелировали с тяжестью перенесенного заболевания [243, 276].

У более чем 67% взрослых - реконвалесцентов СВМ обнаружены когнитивные (снижение праксиса, трудности в усваивании новой информации) и эмоционально-волевые нарушения, а также симптомы астении, не влияющие на качество жизни [169, 186, 209, 261, 248, 286, 233]. Дальнейшие исследования выявили слабую корреляционную связь между субъективными жалобами и объективными показателями когнитивного статуса, что обосновывало проведение нейропсихологического тестирования всем реконвалесцентам с целью раннего выявления когнитивных и эмоционально-волевых расстройств [187, 189, 190, 263, 280].

Европейские исследования носят преимущественно обсервационный характер и направлены на выявление грубых остаточных нарушений после перенесенных в возрасте до 2-х лет тяжелых форм БГМ. Так, британские ученые показали, что дети, перенесшие во младенчестве тяжелый БГМ, имели крайне низкую успеваемость и нуждались в посещении коррекционных классов и школ [191]. Анкетирование родителей и педагогов выявило у 46% подростков, перенесших БГМ во младенчестве, поведенческие нарушения [227]. Обнаружено, что пол, вес при рождении, уровень образования родителей (отца), показатели гемограммы и результаты люмбальной пункции, время начала антибактериальной терапии и ряд других факторов оказывают негативное влияние на успеваемость и поведение детей, перенесших БГМ [255]. У реконвалесцентов пневмококкового менингита обнаружен низкий уровень IQ, трудности в обучении и социальной адаптации [187]. По мнению датских ученых, пациенты, перенесшие в детстве тяжелый БГМ, имели более низкий уровень знаний и реже получали высшее образование [192].



Имеются единичные исследования, посвященные катамнезу больных с крайне тяжелым течением нейроинфекций с исходом в вегетативное состояние [215].

Работы по исследованию последствий менингитов у подростков единичны и касаются резидуальных нарушений, выявленным во взрослом возрасте. Обнаруженные поведенческие (депрессивные симптомы, повышенная утомляемость, трудности в адаптации) и когнитивные нарушения со стойким снижением качества жизни, по мнению авторов связаны с отсутствием приверженности к лечению после выписки из стационара [249].

По мнению российских исследователей, характер астеновегетативных нарушений зависит от периода заболевания, что обусловлено воздействием инфекционных агентов, гипоксии и ишемии, нарушающим нейротрофические процессы. Известно, что СВМ сопровождается снижением перфузионного мозгового кровотока с развитием гипоксии и ишемии ГМ, увеличением проницаемости ГЭБ и активацией синтеза простагландинов и других биологически активных веществ. Длительное интратекальное воспаление с поздней санацией ЦСЖ способствует тому, что у пациентов к моменту их выписки из стационара часто обнаруживаются остаточные явления [63]. Исследования Матюниной Н.В. с соавт. (2014) выявили у 40-50% реконвалесцентов функциональные нарушения - церебростенический и гидроцефальный синдромы, невротические расстройства и очаговые микросимптомы [125]. Несмотря на клиническое выздоровление, в периоде ранней реконвалесценции (15-20 суток болезни) у детей с СВМ сохранялся интратекальный цитокиновый дисбаланс (повышение ИЛ-8 и ИНФ- $\gamma$ ), степень выраженности и продолжительность которого коррелировала с частотой развития когнитивных дисфункций в периоде поздней реконвалесценции. Авторы не исключают роль избыточной активации иммунной системы в развитии гипервозбудимости нейронов ГМ, снижения пластичности и жизнеспособности нервных клеток, и формировании когнитивных нарушений у детей с СВМ [64, 85, 88, 258].

Основными характерными синдромами периода реконвалесценции являются три - церебростенический, вегетативной дисфункции и психических наруше-

ний. Церебрастения проявляется головной болью различной интенсивности и продолжительности, слабостью, быстрой психической и физической утомляемостью. Спектр вегетативных нарушений достаточно широк - от местной вегетативной реакции в виде повышенного потоотделения и акроцианоза до комплекса соматогенных жалоб (кардиалгия, дискинезия желчевыводящих путей, респираторный синдром). Синдром психических нарушений включает жалобы на нарушение сна, снижение памяти и успеваемости в школе, нарушения поведения в виде повышенной агрессивности, расторможенности, невнимательности, эмоциональной лабильности. В остром периоде нейроинфекций у детей чаще всего наблюдаются расстройства сна, раздражительность, гиперестезия к внешним воздействиям, снижение активности, быстрая утомляемость, резкие головные боли, гипергидроз. Поведенческие нарушения (раздражительность, капризность, плаксивость, апатия, двигательная расторможенность), расстройства сна и приступообразные головные боли сохраняются у пациентов и через месяц после перенесенного заболевания [44, 74, 75].

По данным исследований ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, к моменту выписки из стационара здоровыми оказывалась только треть детей. У остальных наблюдались астено-невротический (29%) и гипертензионный (12,9%) синдромы, диэнцефальная дисфункция (16,1%), реже (9,7%) - очаговая микросимптоматика. При осмотре в период реконвалесценции (через один год) увеличивалась частота гипертензионного синдрома (до 19,4%), невротических состояний (до 35,5%), развивались припадки (3,2%). У детей в течение трех-пяти лет после перенесенного заболевания сохранялась очаговая неврологическая симптоматика (54,2%) и астеновегетативный синдром (50%), а у подростков дополнительно регистрировались церебрастенические и неврозоподобные расстройства [35, 52]. Помимо этого, у реконвалесцентов, находящихся в пубертатном периоде, наблюдались полиморфные обменно-эндокринные нарушения развивался синдром вегетативной дисфункции. Длительно сохранялись иммунологические изменения - через 5 лет после перенесенного заболевания только 32,8% детей оказывались иммунологически здоровыми [15, 133].

Морфологическое восстановление НС после перенесенных менингитов и энцефалитов продолжается не менее 3-5 лет [103]. Любые неблагоприятные факторы, влияющие на человека в этот период, отрицательно воздействуют на нормальный ход восстановительного процесса. Не исключается роль демиелинизации центральных и периферических нервных волокон в формировании отдаленных исходов заболевания (повреждение нейрональных мембран с последующим выбросом мозгоспецифических белков, нарушение целостности эндотелия в сочетании с активацией апоптоза - отсроченной гибели нейронов). Все выше перечисленное наблюдается в стадии реконвалесценции, поддерживает интратекальный патологический процесс и нарушает нормальное восстановление НС [125], а нейроэндокринный дисбаланс, наиболее выраженный у подростков и лиц молодого возраста, усугубляет имеющийся неврологический дефицит [1, 57].

Известно влияние возраста ребенка на характер течения инфекционного процесса, что обусловлено формированием защитно-приспособительных механизмов. Дети проходят пять критических периодов развития иммунобиологической реактивности: период новорожденности, 3-6 месяц жизни, второй год жизни, возраст 4-6 и 12-14 лет. Морфофункциональная незрелость клеточного и гуморального звена иммунитета в сочетании с несостоятельностью нейроэндокринной регуляции, метаболической недостаточностью, конституциональными особенностями, экологическими, инфекционными и социальными факторами, также способствуют формированию особенностей инфекционного иммунитета и определяют исход заболевания [72].

Период медико-социальной реабилитации после перенесенного острого инфекционного заболевания в 10 раз продолжительнее острой фазы заболевания. Это делает медико-социальную реабилитацию одной из важных государственных медицинских задач.

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами СВМ является обязательным и осуществляется врачом-неврологом детской поликлиники либо кабинетами «катамнеза» по месту предшествующей госпитализации в течение трех лет после перенесенного заболевания по следующей схеме: через один месяц, затем - один

раз в три месяца в течение первого года, далее - один раз в шесть месяцев в течение последующих двух лет. При необходимости частота осмотров может увеличиваться. Целесообразно (но не обязательно) проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ), офтальмоскопии, нейропсихологического тестирования. В случаях отсутствия очаговой неврологической симптоматики возможно снятие пациента с активного диспансерного наблюдения через шесть - 12 месяцев [72].

Общепризнанно, что формирование приспособительных механизмов зависит от компенсаторных возможностей организма и его фоновых состояний. По данным Т.А. Захарычевой, изучавшей течение клещевого энцефалита в разных возрастных группах, анамнез жизни был отягощен у 84,2% детей. Наиболее часто встречающимся фактором риска оказалось перинатальное поражение ЦНС (67,53%), реже в качестве фоновой патологии выступали хронические соматические заболевания воспалительного характера (16,67%) [39].

Считается, что СВМ может вызывать у лиц с резидуальным поражением ЦНС «синдром взаимного отягощения», проявляющийся диссолюцией (лат. *dissolutio* - распад, разрушение) когнитивных функций [58, 102, 124].

Подтверждено пролонгированное влияние перинатальной гипоксии на функциональное состояние мозга и возможность развития тяжелых неврологических нарушений даже в отсутствие значительных повреждений мозговых структур. У таких детей в отдаленном периоде ожидаемы неблагоприятные последствия, которые усиливаются под действием экологических и демографических процессов, происходящих в мире. Обнаружено, что уже в дошкольном возрасте у 68% таких детей формируются множественные функциональные нарушения [27, 144].

По данным мониторинга ВОЗ, в популяции в последние годы возрос показатель распространенности последствий органического поражения ЦНС, невротических и патохарактерологических расстройств, нарушений развития и моносимптоматических дисфункций - энуреза, гиперкинезов, патологических привычек, дислексии, дисграфии и других школьных навыков. Развитие медицинских

технологий в акушерстве и гинекологии в последнее десятилетие (экстракорпоральное оплодотворение, пролонгирование патологической беременности, реанимация новорожденных, ранняя диагностика инфекций, передающихся половым путем, и их лечение во время беременности), привело не только к существенному снижению младенческой смертности, но и к повышению риска развития инвалидизации у выживших детей [33, 81, 107, 140].

Перинатальные поражения ЦНС занимают до 80% в структуре заболеваний у детей, при этом в 40-50% случаев они имеют гипоксически-ишемический генез. Однако, результаты объективного обследования таких пациентов не всегда соответствуют степени повреждения НС в виду ее репаративных и компенсаторных возможностей. Пластичность НС позволяет детям с различными неврологическими расстройствами, включая перинатальные, оставаться относительно компенсированными. Но даже такое легкое нарушение, как минимальная мозговая дисфункция, которая не сопровождается интеллектуально-мнестическими расстройствами, при срыве адаптации может перейти в состояние резидуально-органической недостаточности и существенно снизить качество жизни ребенка. У компенсированных детей таким триггерным фактором может оказаться повреждение НС или пубертатный период [101, 122].

Поддержание гомеостаза в организме обеспечивается вегетативной нервной системой (ВНС) и ее сегментарным (гомеостаз покоя) и надсегментарным (адаптивный гомеостаз) отделами, которые в норме действуют синергически. Анализ нейровегетологических данных позволяет выявлять различные патологические состояния [10, 11].

В работах последних десятилетий отмечается рост синдромальной патологии - так называемой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и подчеркивается ее негативное влияние на течение и исходы различных заболеваний.

Термин «дисплазия» (греч. dys - отклонение от нормы, plasis - формирование, образование) обозначает нарушение развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах; применительно к соединительной ткани был

введен Р. Beighton (1983 г.), который считал, что клинические проявления - это следствие нарушений синтеза и функционирования коллагеновых и эластических белков. Дисплазия соединительной ткани - это мультифакторная патология, в основе которой лежат генетически детерминированные мутации генов, контролирующих синтез, пространственную организацию коллагена, белково-углеводных комплексов и структурных белков, а также ферментов и их кофакторов. Неполноценная соединительная ткань весьма чувствительна к неблагоприятным факторам, воздействующим на организм человека (нерациональное питание, несбалансированные статические и чрезмерные динамические физические нагрузки), его ткани, органы и клетки (окислительный стресс, изменение рН среды, нарушения обмена микроэлементов). Соединительная ткань широко распространена в организме и участвует практически во всех физиологических и патологических реакциях, что объясняет появление при ее дисплазии расстройств гомеостаза на тканевом и/или органном уровне, а также различные морфофункциональные нарушения висцеральных и локомоторных систем, характеризующиеся прогрессирующим течением. Разнообразные изменения кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов определяют индивидуальный прогноз и оказывают существенное влияние на течение тех или иных сопутствующих заболеваний.

К дифференцированным формам ДСТ относятся монофакторные болезни с установленным генным дефектом и выраженными клиническими симптомами (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса и Альпорта), несовершенный остеогенез. Недифференцированная ДСТ (СНДСТ), при которой обнаруженные признаки ДСТ не соответствуют ни одному из дифференцированных заболеваний, встречается гораздо чаще и более многочисленна [98]. Генетически детерминированные или обусловленные мутагенными влияниями внешней среды ДСТ встречаются в популяции чаще, чем моногенные дефекты. Выделяют две формы дисплазии - тяжелую, клинически значимую, и доброкачественную (например, доброкачественная гипермобильность суставов).

Дисплазия соединительной ткани не имеет четких клинических признаков в раннем детском возрасте (за исключением малых аномалий сердца в виде дополнительных и аномально расположенных хорд, трабекул). По мере взросления клинические симптомы становятся ярче и многообразнее. У обследованных детей в 84,3% случаев имеется отягощенный акушерский анамнез [34, 55]. По мнению некоторых исследователей возраст 11-14 лет является «критическим» для проявления ДСТ, так как именно в этот период отмечается лавинообразное нарастание всех признаков заболевания [22, 95].

Наследственно детерминированное нарушение синтеза коллагена, наличие единого дефекта на уровне строения биологических мембран, присущие детям с ДСТ, приводит к ослаблению эластических свойств сосудистой стенки и особому реагированию центральных и периферических нервных рецепторов. Это является основой для развития вегетососудистой дистонии (ВСД) и дистрофических поражений миокарда. С возрастом частота ВСД у детей с ДСТ увеличивается. Так, если в младшей группе ВСД наблюдается у 24,0%, то в старшей - у 32,1% детей, а в последующем практически у всех детей с ДСТ развивается многосимптомная ВСД (смешанный тип ВСД).

Евтушенко С.К. и соавт. (2009) выделяют у детей с ДСТ следующие неврологические синдромы: синдром вегетативной дистонии с преобладанием цефалгии, вестибулопатия, липотимические и синкопальные состояния, вегетативные кризы (панические атаки), периферическая ангиодистония; неврозоподобный синдром; мышечно-радикулярный синдром; последствия нарушений мозгового кровообращения; эпилептический синдром [34].

У 73,6% детей и подростков с СНДСТ обнаружен дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, который способствует развитию эндотелиальной дисфункции, поддерживающей в организме провоспалительные, протромботические, пролиферативные и вазоконстрикторные процессы и коррелирует с тяжестью фенотипических особенностей ДСТ [55, 104, 134, 291].

### **1.3. Астено-вегетативный синдром у реконвалесцентов менингитов и его коррекция**

Нарушения вегетативной регуляции вызываются гетерогенными факторами: наследственно-конституциональной предрасположенностью, патологией пре- и интранатального периодов, травматическими и воспалительными поражениями ЦНС, наличием очагов хронического воспаления, соматическими заболеваниями, гормональными перестройками, хроническим стрессом, чрезмерными физическими нагрузками, неблагоприятной экологией [9, 12, 93, 94].

«Синдром вегетативной дисфункции - это патологическое состояние, которое характеризуется нарушением вегетативной регуляции внутренних органов, сосудов, обменных процессов в результате первично или вторично возникших морфофункциональных изменений в надсегментарном и/или сегментарном отделах вегетативной нервной системы» (А.М. Вейн, 1981 г.).

Данное определение включает в себя все формы вегетативных нарушений, связанных с дисфункцией как надсегментарного, так и сегментарного отделов ВНС. Поэтому, по мнению А.М. Вейна (1991), в СВД следует выделять три обобщенных синдрома – психовегетативный, прогрессирующей периферической вегетативной недостаточности и ангиотрофопатический.

Процесс адаптации зависит от активности надсегментарной вегетативной системы. Только психовегетативный синдром обусловлен нарушением вегетативной регуляции, что объясняет его функциональную природу.

Вовлечение в процесс надсегментарных отделов ВНС объясняет роль психических нарушений в формировании синдрома и не ограничивает вегетативные расстройства только одной системой [16]. У пациента с СВД развивается «соматизация» жалоб - склонность переживать психологический стресс на физиологическом уровне [226]. Считается, что данный процесс наиболее характерен для людей, обладающих соматосенсорным усилением (англ.: somatosensory amplification), - стабильным свойством личности, характеризующимся стремлени-



ем усиленно фокусировать внимание на соматических жалобах (субъективное восприятие физических ощущений усиливается, что заставляет оценивать неприятные и не угрожающие стимулы как болезненные) [278].

Основой СВД являются генетические, конституциональные, психогенные, соматогенные и социальные факторы.

СВД проявляется полиморфными изменениями, которые зависят от возраста, исходного вегетативного тонуса, наличия или отсутствия эмоциональных нарушений у пациента и кодируются неврологами и терапевтами согласно МКБ-10 в рубрике G90. Однако, хотя СВД нашел свое место в структуре МКБ-10, рассматривать его однозначно как заболевание, не корректно, так как нарушения нейровегетативной регуляции по своей этиологии являются неспецифическими, адаптационно-компенсаторными, развиваются практически при всех заболеваниях и под воздействием огромного количества повреждающих факторов.

Многие авторы называют СВД наиболее частой детской патологией (выявляется в 9 -80% случаев, в 2,5 раза чаще у девочек). Вегетативные нарушения отмечаются у всех детей с периода новорожденности; при этом полного регресса симптомов не происходит, наблюдается только изменение степени выраженности нарушения. Отличительной чертой СВД у детей является преобладание соматических жалоб, в то время как для взрослых характерны преимущественно психосоматические жалобы.

С учетом клинического полиморфизма симптомов СВД, при проведении клинической диагностики необходимо помнить об общей направленности вегетативных изменений - симпатикотонической, ваготонической или смешанной. Исследования показали, что у детей с исходной ваготонией клинические симптомы отличались большим разнообразием и возникали в более раннем возрасте, чем при симпатикотоническом и смешанном типах вегетативного гомеостаза.

Считается, что наличие отягощенного акушерского анамнеза (заболевания, вредные привычки матери, угрозы прерывания беременности, гестози др.) и неблагоприятное течение интранатального периода вызывают развитие острой или хронической гипоксии плода и новорожденного, возникновение повреждения го-

лового и спинного мозга. Наиболее чувствительным к гипоксии является гиппокамп. При патологии интранатального периода (родовая травма) повреждаются лобные и височные доли, в которых располагаются корковые вегетативные центры; гипоксия усугубляется при развитии натальной травмы шейного отдела позвоночника, которая сопровождается ухудшением кровотока в вертебробазилярном бассейне. Повреждение лимбико-ретикулярного комплекса, гипоталамуса и стволовых структур вызывает у таких детей нарушение интегративной функции головного мозга в виде вегето-висцеральных расстройств. Таким образом, у большинства детей с перинатальной энцефалопатией имеются проявления СВД - признаки симпатикотонии чаще регистрируются у детей с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, а признаки ваготонии - у детей с признаками внутричерепной гипертензии [38, 141, 224].

Согласно Л.С. Выготскому (1984), у детей 13-ти лет развивается кризис подросткового возраста, который обусловлен активными нейроэндокринными перестройками, что следует учитывать, говоря о развитии СВД [18]. В этом периоде у детей наблюдается активное физическое и половое развитие, сопровождающееся количественными и качественными нейроэндокринными изменениями, требующими повышенных энергозатрат. Однако, они протекают по принципу межсистемной гетерохронии, что объясняет разную скорость изменений в отдельных органах и системах. Исследования показали, что в этот период отмечается дисфункция симпатического и парасимпатического отделов ВНС, проявляющаяся активацией симпатoadреналовой системы и повышением метаболизма медиаторов. Срыву адаптации с развитием СВД в это период может способствовать воздействие любых неблагоприятных факторов. Причинами развития СВДу подростков являются чрезмерные физические нагрузки (в том числе - профессиональный спорт), гипокинезия, значительная перегрузка зрительного анализатора, обусловленная длительной работой с компьютером и сотовым телефоном, просмотром телепередач. В генезе СВД имеет значение семейная и школьная дезадаптация, которая связана с приспособлением школьника к условиям обучения [17].

Типичная клиника СВД наблюдается в период препубертата и пубертата. При СВД по симпатикотоническому типу дети обычно бледные, астеничные, с сухой, теплой или горячей на ощупь кожей. Дермографизм слегка розовый или белый, пот вязкий, потоотделение скудное. Для таких подростков характерны жажда, повышенный аппетит, склонность к артериальной гипертензии и тахикардии. Преобладают кардиогенные жалобы, а также жалобы на нарушение функции тазовых органов (запоры, редкие, но обильные мочеиспускания). Дети рассеяны, легко отвлекаются, вспыльчивы, их сон поверхностный. В общем анализе крови (ОАК) наблюдается эритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилез, небольшое ускорение СОЭ («стрессовая» кровь) и повышение времени свертываемости крови; в биохимическом анализе крови (БАК) - склонность к ацидозу, гипергликемии, повышение содержания кетоновых тел, снижение уровня гликогена и калия. На ЭКГ регистрируется увеличение амплитуды зубца Р в I и II отведениях, укорочение интервала PQ, депрессия зубца Т в I, II, V5 и V6 отведениях.

При СВД по ваготоническому типу у пациентов, наблюдается склонность к ожирению, несмотря на сниженный аппетит. Характерны потливость, зябкость, часто, особенно после перенесенных инфекционных заболеваний, длительная субфебрильная температура. Кожные покровы мраморные, прохладные, акроцианоз, акрогипотермия, волосы жирные. Дермографизм стойкий, красный, разлитой, иногда - возвышающийся. Дети склонны к брадиаритмии, гипотоники, часто жалуются на обмороки, головные боли, боли в сердце, головокружения, укачивание в транспорте, респираторные панические атаки. Также часты жалобы диспепсического характера (боли в животе, тошнота, гиперсаливация, склонность к метеоризму), диурез учащенный, объем мочи - нормальный. Такие дети усидчивы, отличаются хорошим сном, апатичны и склонны к развитию депрессивных состояний. Чаще всего подростки с СВД по ваготоническому типу наблюдаются у педиатра в связи с аллергическими заболеваниями, заболеваниями ЛОР-органов и энурезом. Для ОАК характерно уменьшение количества эритроцитов и лейкоцитов, лимфоцитоз и эозинофилия, увеличение длительности свертывания крови, снижение уровня кальция и увеличение содержания калия, склонность к алкалозу. По

ЭКГ может быть замедление атриовентрикулярной проводимости, миграция водителя ритма, синдром ранней реполяризации желудочков, высокие с заостренной верхушкой и широким основанием («ваготонические») зубцы Т [130].

Диагноз СВД устанавливается в результате комплексного обследования ребенка, включающего тщательный сбор анамнеза с целью выявления возможных этиологических факторов и определение вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и варианта вегетативного обеспечения деятельности [11].

Наиболее частыми жалобами у подростков с СВД является головная боль. Лидирующее место при этом занимает головная боль напряжения, развитие которой тесно связано с психовегетативными нарушениями [51].

Согласно исследованиям Чутко Л.С. (2018), клиническая картина СВД у подростков носит характер астеновегетативного синдрома, в основе которого лежит преобладание синхронизирующих и дефицит активирующих восходящих влияний таламических структур, что обуславливает недостаточный уровень активации неокортекса, и подтверждается данными ЭЭГ-мониторинга. Расстройство церебрального гомеостаза вызывает нарушение центральных нейромедиаторных механизмов регуляции висцеральных систем и поведения. Это требует назначения данной группе детей специфической терапии, направленной на нормализацию регуляции мозговых процессов. В клинической картине доминируют утомляемость и психическая неустойчивость, проявляющиеся расстройством сна, гиперестезией, раздражительностью, вегетативными нарушениями, которые, в отсутствие специфической терапии, могут сохраняться месяцы и годы [21, 121].

Астенический синдром является наиболее частой жалобой при обращении пациентов к врачу и достигает у взрослых 45%, а у подростков - 1,3% [156, 212, 257].

Согласно современной классификации, выделяют 2 формы астенического синдрома - органическую и функциональную. Органическая форма регистрируется в 45% случаев и обусловлена хроническими соматическими заболеваниями или прогрессирующей патологией (неврологической, эндокринной, гематологической, неопластической, инфекционной, аутоиммунной и др.). Функциональная носит

обратимый характер (55% случаев). Ее также называют реактивной, так как это - реакция организма на стресс, переутомление или перенесенное острое заболевание (в т.ч. ОРВИ, грипп и др.). Отдельно рассматривают «психическую астению», при которой функциональные пограничные расстройства, такие как нарушения сна, тревога и депрессия, сочетаются с астеническим симптомокомплексом. Астения бывает острой, развивающейся в ответ на стресс или значительные перегрузки, и хронической, формирующейся после инфекционных заболеваний, родов и др. В зависимости от восприимчивости к внешним стимулам и порога возбудимости организма, выделяют две формы астении - гиперстеническую и гипостеническую [156].

Постинфекционный астенический синдром [синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни (G93.3)] возникает вследствие перенесенного инфекционного заболевания - ОРВИ, гриппа, ангины, гепатита и др. Он встречается у 30% пациентов и характеризуется ведущей жалобой на физическую утомляемость. Клинические симптомы появляются на 1-2 неделю после выздоровления и сохраняются в течение 1-2 месяцев. Они могут сопровождаться колебаниями температуры тела, перепадами настроения, снижением аппетита, нарушением сна, общей гиперестезией, нехваткой воздуха, «перебоями» в сердце, снижением памяти, рассеянностью, потливостью [69, 143].

В настоящее время механизмы формирования нейровегетативных расстройств при нейроинфекциях недостаточно изучены. Катамнестические исследования у пациентов с поражениями НС после гриппа и ЭВИ выявили функциональные нарушения, такие как астения, вялость, снижение аппетита, рассеянность, вегетативная лабильность (сердечнососудистая дисфункция с изменениями на ЭКГ) и эмоциональная неуравновешенность. Частота развития данных синдромов коррелировала с преморбидными особенностями организма и тяжестью течения заболевания. В группе детей, чьи родители после выписки соблюдали правильный охранительный режим и выполняли все данные специалистом назначения, частота остаточных явлений была значительно ниже [23, 62].

Использование фармакопрепаратов в дополнение к общеукрепляющей терапии у детей - реконвалесцентов нейроинфекций показано при наличии выраженной эмоциональной лабильности и вегетативной неуравновешенности [92]. При выборе терапии СВД важно определить общую направленность вегетативных изменений у детей - ваготоническую, симпатикотоническую или смешанную [34, 94, 157]. Вегетативно-висцеральные реакции зависят от возраста ребенка - чем он младше, тем большую парасимпатическую окраску они носят. В дальнейшем на фоне активации нейроэндокринной системы они приобретают симптоадреналовую направленность, которая достигает максимума в пубертате [38]. Известно, что у детей с ДСТ частота ВСД увеличивается с возрастом и носит многосимптомный характер (смешанный тип ВСД) [34].

Способам медикаментозной коррекции вегетативных расстройств у детей - реконвалесцентов посвящены отдельные исследования [74, 85]. Показана клиническая эффективность монотерапии препаратами аффинно-очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100 в коррекции проявлений СВД у подростков, а также астеновегетативных нарушений у детей - реконвалесцентов нейроинфекций, однако полученные результаты не подтверждены иммунохимическими исследованиями [19, 74].

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этапы исследовательской работы представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные этапы исследования

№ п/п	Название этапа	Задачи этапа
1.	Клиническое исследование: - скрининговое - прикладное	Выявление и отбор участников исследования, распределение пациентов по группам; заполнение унифицированной тест-карты
2.	Собственно диагностическое исследование	Обследование пациентов (клинико-лабораторное, инструментальное, нейропсихологическое тестирование) исходно (в периоде ранней реконвалесценции) и в периоде поздней реконвалесценции
3.	Анализ полученных результатов	Оценка эффективности лечения, статистическая обработка полученных данных

Исследования выполнены в клинике детских инфекционных болезней (КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края, г. Хабаровск); клинике нервных болезней (КГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Хабаровского края, г. Хабаровск), ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

В основу исследования положен анализ собственных наблюдений 68 пациентов в возрасте 10,1 - 17 лет, получавших стационарное лечение по поводу ЭВМ в период с 2013 по 2016 годы (основная группа), и 20 пациентов контрольной группы. Дополнительно были изучены архивные данные - 286 медицинских карт стационарного больного (форма №003/у) пациентов с ЭВМ, получавших лечение в период сезонных подъемов заболеваемости (июнь-ноябрь) 2011 - 2016 годов, и 118 медицинских карт ребенка (форма № 026/у) пациентов из основной и контрольной групп.

Диагноз «А87.0 - Энтеровирусный менингит» был установлен на основании клинико-эпидемиологических и серологических данных. Верификацию диагноза

осуществляли с помощью комплекса диагностических тестов. Исследовали смывы из зева (первые 3-4 дня болезни), пробы фекалий (первые 7 дней болезни), кровь (двукратно, с интервалом 3-4 недели), ликвор, применяли ПЦР-диагностику.

Тяжесть течения заболевания определяли в соответствии с общепринятыми на территории Российской Федерации критериями (М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко, 2004).

Количественную оценку непараметрических показателей (общее состояние пациентов, выраженность общемозговых и менингеальных симптомов, преморбидные особенности и тяжесть их проявлений, и др.) осуществляли при помощи балльной характеристики, предложенной Н.И. Моисеевой (1967, 1972), В.Г. Шматко и соавт. (1988) и усовершенствованной нами в процессе исследований. Это позволило сформировать валидные основную и контрольную группы (таблицы 2, 3).

Таблица 2 - Оценка (в баллах) выраженности основных клинических проявлений заболевания у пациентов с энтеровирусным менингитом

Клинические проявления	Выраженность клинических проявлений	Балльная характеристика
Общее состояние:	удовлетворительное	1
	средней тяжести	2
	тяжелое	3
Лихорадка:	субфебрильная (до 37,5°C)	1
	фебрильная (выше 37,5°C)	2
Общемозговые симптомы:	отсутствуют	1
	вялость	2
	легкая дезориентировка	3
	возбуждение	4
Менингеальные симптомы:	отсутствуют	1
	нерезко выражены	2
	выражены	3
Цитоз в спинномозговой жидкости (а - количество клеток в 1 мкл):	$5 < a \leq 50$	1
	$50 < a \leq 100$	2
	$100 < a \leq 200$	3
	$a > 200$	4
ИТОГО:	максимально возможное количество баллов	16



Таблица 3 - Оценка (в баллах) рисков неблагоприятного исхода энтеровирусного менингита у пациентов

Группы рисков	Характеристика рисков	Балльная характеристика
Отягощенный акушерский анамнез:	возраст матери старше 25 лет	0 / 1
	инфекции, передающиеся половым путем	0 / 1
	инфекции в период беременности	0 / 1
	гестоз	0 / 1
	задержка внутриутробного развития плода	0 / 1
	угроза прерывания беременности	0 / 1
	длительный безводный период в родах	0 / 1
	стремительные роды	0 / 1
	операция кесарева сечения	0 / 1
	недоношенность	0 / 1
	внутриутробная гипоксия	0 / 1
	санация трахеобронхиального дерева	0 / 1
	оценка по шкале Апгар < 8 баллов	0 / 1
Диспансерное наблюдение у невролога с синдромами:	нервно-мышечной возбудимости	0 / 1
	мышечной дистонии	0 / 1
	речевых расстройств	0 / 1
	внутричерепной гипертензии	0 / 1
	нарушений сна	0 / 1
	неуточненные	0 / 1
Диспансерное наблюдение у других специалистов:	кардиолог	0 / 1
	гематолог	0 / 1
	офтальмолог	0 / 1
	ортопед	0 / 1
Синдром дисплазии соединительной ткани:	аномально расположенная хорда желудочка	0 / 1
	дискинезия желчевыводящих путей	0 / 1
	дисплазия тазобедренных суставов	0 / 1
Особенности вегетативной нервной системы:	симпатикотония	0 / 1
	гиперсимпатикотония	0 / 1
	асимпатикотония (гипосимпатикотония)	0 / 1
	астеносимпатия	0 / 1

Примечание - «0 баллов» – отсутствие признака; «1 балл» – наличие признака

Клинические особенности современного ЭВМ изучены у 286 пациентов.

Осмотр реконвалесцентов ЭВМ производился в сроки от одного месяца до двух лет после перенесенного заболевания. Алгоритм обследования включал анкетирование детей и родителей, сбор жалоб, исследование нейроиммунных показателей, соматического и неврологического статусов, психометрическое тестирование.

Критерием включения в группу являлось отсутствие у реконвалесцентов на момент исследования острых и обострения хронических заболеваний, в связи с чем, всем пациентам одновременно с забором крови выполнялось скрининговое исследование гемограммы и урограммы.

Контрольную группу составили 20 детей, валидных основной группе по полу, возрасту (от 10 до 17 лет) и анамнезу жизни (из группы риска развития перинатальных поражений НС и сСНДСТ, в отсутствие указаний на воспалительные и травматические поражения НС, и обострения хронических соматических заболеваний. Эти пациенты проходили плановое обследование в педиатрическом отделении КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (г. Хабаровск) и на момент исследования не предъявляли соматических жалоб как активно, так и при целенаправленном расспросе.

Нестандартный подход к выбору контрольной группы был обусловлен необходимостью изучения астеновегетативного синдрома у реконвалесцентов ЭВМ, которые имели ряд особенностей. Первая - отягощенный акушерский анамнез, способствующий развитию у ребенка СВД. Вторая особенность заключалась в том, что сам ЭВМ приводит к формированию у реконвалесцентов астеновегетативного синдрома различной длительности и степени выраженности. Третья - пребывание реконвалесцентов в пубертатном периоде, характеризующемся наличием нейровегетативных особенностей.

Реконвалесценты обследовались согласно стандартной процедуре, проводимой в отдельном кабинете с соответствующими оптимальными гигиеническими условиями, объяснением экспериментатором условий выполнения задания и ведением протокола исследований.

Принимая во внимание суточные и сезонные колебания показателей, а также преимущественно летне-осенний период заболеваемости ЭВИ, пациентов основной и контрольной групп обследовали в одно и то же время года (сентябрь - октябрь), а материал для исследования забирали в одно и то же время суток - с 11 до 13 часов.

Изучали жалобы (методом опроса и анкетирования детей и их родителей), акушерский анамнез, анамнез жизни и настоящего заболевания (путем опроса и изучения данных медицинских карт ребенка).

Соматический статус оценивали путем осмотра реконвалесцента, изучения заключений соответствующих специалистов (педиатра, кардиолога и др.) и результатов лабораторно-инструментального обследования (электроэнцефалографии (ЭЭГ) и офтальмоскопии). Два последних инструментальных метода исследования проводили по показаниям, отдельным пациентам, на амбулаторном этапе лечения.

Использовали стандартные клинические и инструментальные методы обследования неврологических больных - определение артериального давления (АД), частоты пульса, температуры тела, рутинное исследование неврологического статуса, включая исходный вегетативный тонус, по общепринятой методике [85].

С целью уточнения влияния ЭВМ средней степени тяжести на течение пубертатного периода, изучали в группах сравнения исходный вегетативный тонус, который характеризует общую направленность функциональных процессов в состоянии покоя, с помощью анкеты-опросника А.М. Вейна, модифицированной для детского возраста [9].

Оценка высших психических функций - памяти, внимания, процессов утомляемости в группах сравнения выполнялась с помощью общепринятых стандартных методик - тестов А.Р. Лурия и Б. Бурдона.

Тест А.Р. Лурия «Запоминание 10 слов» применяется для изучения запоминания [непосредственного (оперативного), кратковременного, долговременного, произвольного и произвольного]. Тестируемому лицу зачитывают 10 существи-

тельных, не имеющих смысловых ассоциаций. Затем предлагают воспроизвести слова в произвольном порядке. После этого слова зачитывают повторно. Через 20 минут и через один час испытуемому предлагают воспроизвести эти слова в произвольном порядке, без предварительного зачитывания. Определяют количество воспроизведенных слов, динамику воспроизведения (при помощи построения кривой произвольного запоминания) и наличие отсутствовавших в задании добавочных слов. Среднее значение получают в результате суммирования результатов трех попыток.

У здорового ребенка количество слов увеличивается с каждым повторением. Ослабленные дети воспроизводят меньше слов или «застревают» на лишнем слове. Наличие лишних слов свидетельствует о расторможенности, расстройствах сознания. Число слов, правильно воспроизведенных в первой серии, характеризует объем слуховой кратковременной памяти. Объем, равный  $7 \pm 2$  словам, считается нормой. Если через час, без предварительного зачитывания, обследуемый воспроизведет не менее 7 запоминаемых слов, это свидетельствует о том, что долговременная память не нарушена.

Корректурная проба Бурдона используется для исследования особенностей активного внимания, его переключаемости и истощаемости. Она позволяет определить колебания внимания, наличие утомляемости, реакцию на однообразные раздражители.

Задание выполняется с помощью специальных стандартных бланков с отпечатанными на них рядами букв, расположенными в случайном порядке. Пациент просматривает текст подряд и вычеркивает указанные в инструкции буквы. Время выполнения задания - 3 минуты. Каждые 30 секунд, когда исследователь произносит слово «черта», испытуемый должен отметить вертикальной чертой количество букв, которое он просмотрел.

Результаты пробы оценивают по количеству просмотренных знаков и по количеству пропущенных (не зачеркнутых) знаков. Важным показателем являются качество и темп выполнения, которые выражаются числом просмотренных строк и количеством допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал.

Оценка концентрации внимания производится по формуле:

$$K = C^2 / П, \text{ где}$$

**C** – число просмотренных испытуемым строк таблицы,

**П** - количество ошибок (пропусков, неправильных зачеркиваний).

За ошибку принимается пропущенные, а также неправильно зачеркнутые буквы.

Устойчивость внимания оценивается по изменению скорости просмотра на протяжении всего задания. Результаты подсчитываются по формуле для каждых 60 секунд:

$$A = S/t, \text{ где}$$

**A** - темп выполнения,

**S** - количество букв в просмотренной части корректурной таблицы,

**T** - время выполнения.

После анализа для каждого интервала может быть построена «кривая истощаемости», отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

Определяли иммуноферментными методами содержание маркеров повреждения мозговой ткани - белка S100 и NSE у 35 больных среднетяжелым ЭВМ в остром периоде заболевания (2-3 день госпитализации) - в крови и ЦСЖ, а также в крови - в периоде ранней реконвалесценции (через 1 месяц после выписки из стационара) и поздней реконвалесценции (спустя один и два года после перенесенного заболевания). Полученные данные сравнивали со стандартными показателями и показателями в контрольной группе (n = 20). Исследования проводили на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России.

Количественная оценка содержания белка S100 (S100A1B + S100BB) в сыворотке крови производилась при помощи диагностического набора «CanAgS100 EIA» (FujirebioDiagnostics, Inc., Швеция). Это иммуноферментный твердофазный метод, неконкурентный, основанный на использовании двух видов мышиных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S100 - S100A1B и S100BB.

Концентрация белка S100 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 90 нг/л (в среднем - 54 нг/л) и не зависит от пола и возраста пациентов.

О степени структурных повреждений ткани головного мозга косвенно судили по уровню NSE в сыворотке крови. Для этого применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител с различной эпитопной специфичностью к молекуле NSE (набор реагентов Т-8476 «NSE-ИФА-БЕСТ», производства ОАО «Вектор-бест») на микропланшетном ридере В10-RADModel 550 (Япония).

Концентрация NSE в сыворотке крови не зависит от пола и возраста пациентов и в норме не превышает 13,0 нг/мл (колеблется от 3,0 до 12,5 нг/мл).

Проводили сравнительную оценку лечебной эффективности препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 («Тенотен детский») в раннем восстановительном периоде болезни у 20 пациентов. Информация о препарате представлена ниже.

#### **Тенотен детский.**

**Состав.** Активные компоненты: аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S100 - 0,003 г\* (\* - наносятся на лактозы моногидрат в виде водно-спиртовой смеси с содержанием не более  $10^{-16}$  нг/г активной формы действующего вещества). Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 0,267 г, целлюлоза микрокристаллическая 0,03г, магния стеарат 0,003г.

**Фармакотерапевтическая группа:** ноотропы, анксиолитики.

Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, модифицирует функциональную активность белка S100, который осуществляет в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Повышает активность стресс-лимитирующих систем и способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности за счет ГАМК-миметического и нейротрофического действия. Улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок. Обладает стресс-протекторным, антиамнестическим, ноотропным, противогипоксическим, нейропротекторным, антиастеническим, антидепрессивным действи-

ем. Нормализует процессы обучения и памяти в ЦНС. На фоне приема препарата не развиваются нежелательные гипногенный и миорелаксанта́ный эффекты.

**Показания:** невротоподобные и невротические расстройства, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, раздражительностью, тревогой, нарушением внимания и поведения, вегетативными расстройствами. Синдром дефицита внимания и гиперактивности.

**Противопоказания:** детский возраст до 3 лет, повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

**Форма выпуска:** таблетки для рассасывания плоскоцилиндрической формы, с риской и фаской, от белого до почти белого цвета. На плоской стороне с риской нанесена надпись MATERIA MEDICA, на другой плоской стороне нанесена надпись TENOTEN KID. Препарат разрешен для клинического использования на всей территории РФ (**Регистрационный номер:** ЛСР-003309/07 - 061009).

**Способ применения и дозы.** Внутрь от 1 до 3 раз в сутки, курс лечения оставляет от 1 до 3 месяцев. На один прием - 1-2 таблетки. Таблетки принимаются не во время приема пищи, необходимо держать во рту до полного растворения. При необходимости таблетку можно растворять в небольшом количестве кипячёной воды комнатной температуры.

**Побочное действие:** не выявлено.

Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

**Передозировка:** до настоящего времени случаев передозировки не выявлено.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** до настоящего времени случаев несовместимости с другими лекарственными средствами не зарегистрировано.

**Особые указания:** в состав препарата входит лактоза, поэтому его не рекомендуется назначать пациентам с синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, а также врожденной галактоземией, либо при врожденной лактозной недостаточности. Учитывая наличие у препарата «Тенотен детский» активирующих

свойств, последний прием следует осуществлять не позднее, чем за два часа до сна [61]

Статистическая обработка полученных цифровых данных проведена с помощью вычисления средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\delta$ ), оценки достоверности показателей ( $p$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ), расчёта коэффициента парной корреляции Пирсона ( $r$ ).

Для сравнения показателей между группами использовали критерий Стьюдента [25]. Принимали во внимание, что статистически достоверные изменения имеются при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты производили с использованием программной системы STATISTICAforWindows, версия 10 на персональном компьютере.

Динамическое наблюдение за больными и реконвалесцентами, и статистическая обработка результатов выполнены диссертантом лично.

Автор выражает глубокую признательность научным сотрудникам отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, сотрудникам ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России М.Ю. Флейшман, Г.Г. Обуховой, клинике нервных болезней (КГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск), клинике детских инфекционных болезней (КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск) за практическую помощь в проведении исследований.



## ГЛАВА 3. ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ: ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ

### 3.1. Клинические проявления острого периода заболевания

Клинические особенности острого периода ЭВМ изучены у 286 пациентов в возрасте 10,1– 14,0 лет. Проведено сравнение полученных данных с возрастной группой «3,1 –10,0 лет» в количестве 474 человека (И.И. Протасеня и соавт., 2010). Все 286 пациентов, включая 176 мальчиков ( $61,54 \pm 2,88\%$ ) и 110 девочек ( $38,46 \pm 2,88\%$ ) в возрасте 10,1 - 14 лет, организованные (посещали школу), получали лечение в периоды сезонного подъема заболеваемости (с июня по ноябрь) 2011 - 2016 гг.

В обследованной группе в 86,01% случаев преобладал водный путь заражения - при купании в открытых водоемах (85,71%) или использовании с бытовой целью сырой воды.

Случаев ЭВИ с очаговым поражением нервной системы в указанные годы в изучаемой возрастной группе зарегистрировано не было.

Диагноз «А87.0 Энтеровирусный менингит» был установлен в соответствии с общепринятыми правилами диагностики инфекционных заболеваний - на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов вирусологического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследования биологического материала - ликвора, кала и смывов из носоглотки, согласно МУ 3.1.1.2363-08 [73].

Тяжесть течения заболевания оценивали в соответствии с критериями серьезных менингитов [131].

К среднетяжелым относили клинические случаи, протекавшие без очаговых неврологических симптомов и эпилептиформных приступов, со слабовыраженными общемозговыми (рвота до 7 раз в сутки, умеренная головная боль) и менингеальными симптомами, продолжительностью до 5 суток, и с плеоцитозом, не превышающим 500 кл/мкл.

Тяжелая форма заболевания характеризовалась выраженными общемозговыми симптомами (интенсивная головная боль, рвота более 10 раз в сутки, свето- и звукобоязнь), продолжительностью менингеальных симптомов более 5 суток, наличием преходящих (сохранявшихся в течение 1-2 суток) очаговых неврологических симптомов и / или эпилептиформных приступов, и лейкоцитозом, превышающим 500 кл/мкл.

В обследованной группе пациентов преобладала среднетяжелая форма ЭВМ ( $92,31 \pm 1,58\%$ ), а тяжелая форма встречалась в 12 раз реже ( $7,69 \pm 1,58\%$ ).

В качестве иллюстрации среднетяжелой формы ЭВМ приводим выписку из истории болезни № 7587.

Пациент Ж., 13 лет. Диагноз: «А87.0 Энтеровирусный менингит среднетяжелого течения».

Анамнез жизни: ребенок от срочных родов, протекавших на фоне ОРВИ в третьем триместре беременности; развивался по возрасту, на учете у специалистов не состоит; привит по возрасту.

Эпиданамнез: проживает в благоустроенной квартире, в семье - три человека, в т.ч. один ребенок. Воду пьет бутилированную, фильтрованную. Купался в бассейне фитнес-клуба одну неделю назад. Последнее посещение школы - 04.09.15, карантин в классе нет.

Поступил в клинику на вторые сутки заболевания с жалобами на лихорадку, вялость, головную боль в области лба, однократную рвоту и однократный жидкий стул.

Заболел остро, вечером 04.09.15, когда появилась головная боль в области лба, лихорадка до  $39,5^{\circ}\text{C}$ . В течение суток симптомы сохранялись. Осмотрен бригадой СМП, введены антипиретики внутримышечно, ребенок оставлен дома. В связи с присоединением 06.09.15 тошноты, однократной рвоты и жидкого стула, повторно осмотрен бригадой СМП, госпитализирован в детское инфекционное отделение с подозрением на СМ.

При поступлении состояние средней тяжести, обусловлено лихорадкой ( $38,7^{\circ}\text{C}$ ), интоксикацией. В сознании, несколько вял, на осмотр реагирует адек-

ватно. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, влажные. Гиперемия лица, склерит, умеренная гиперемия конъюнктивы глаз. Слизистая ротовой полости чистая, влажная; зев умеренно гиперемирован, высыпаний на дужках нет. Лимфатические узлы мелкие, эластичные, единичные, безболезненные при пальпации. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) = 26/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) = 120/мин. Живот пальпаторно мягкий, не вздут, безболезненный; печень вступает на 5 мм из-под края реберной дуги, плотновато-эластичная; диурез в норме, моча - светлая, прозрачная. Положительные менингеальные симптомы - ригидность мышц шеи до 4 см, симптом Кернига до угла  $170^\circ$  с двух сторон.

В клиническом анализе крови от 07.09.15 - лейкопения ( $2,6 \times 10^9/\text{л}$ ); лимфоцитов - 56%, палочкоядерных - 2%, сегментоядерных - 31%, моноцитов - 10%, эозинофилов - 1%; СОЭ - 19 мм/ч. В общем анализе мочи от 07.09.15 - цвет - соломенно-желтый; белок, глюкоза, ацетон - отрицательные; эпителий плоский - до 6 в п/зр., лейкоциты - 2-4 в п/зр. В анализе цереброспинальной жидкости от 07.09.15 - белок 0,23 г/л, плеоцитоз (282 кл/мкл), лимфоцитарный (лимфоцитов - 228, нейтрофилов - 54). Исследование ликвора на энтеровирусы методом ПЦР - результат положительный.

Пациенту проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, индукторов интерферона, диуретиков, микроэлементов, антиоксидантов, ноотропов. Температура тела нормализовалась на четвертые сутки пребывания в стационаре; на седьмые сутки регрессировали головная боль и менингеальный синдром, а общее состояние стало расцениваться как удовлетворительное.

В динамике на 12-е сутки пребывания в стационаре (18.09.15) в клиническом анализе крови лейкоцитов -  $4,5 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерных - 2%, сегментоядерных - 37%, лимфоцитов - 54%, моноцитов - 7%); СОЭ - 3 мм/ч. В общем анализе мочи - цвет - соломенно-желтый; белок, глюкоза, ацетон - отрицательные; эпителий плоский, лейкоциты - 0-1 в п/зр. В анализе цереброспинальной жидкости от 21.09.15 - белок 0,2 г/л, цитоз - 1 кл/мкл, глюкоза - 3,2 ммоль/л.

Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, на 17-е сутки болезни.

Изолированный менингит был диагностирован у 219 пациентов ( $76,57 \pm 2,5\%$  случаев). Комбинированные варианты ЭВИ наблюдались в 67 случаях ( $23,43 \pm 3,72\%$ ) и были представлены следующим образом: в сочетании с энтеровирусной диареей - 19 ( $28,36 \pm 5,51\%$ ), с энтеровирусной экзантемой - 18 пациентов ( $26,87\% \pm 5,42\%$ ), с эпидемической миалгией - 16 ( $23,88 \pm 5,21\%$ ) и с герпетической ангиной - 14 ( $20,89 \pm 4,97\%$ ).

Зарегистрированы также единичные случаи (4 наблюдения) повторных ЭВМ, развившихся с интервалом от трех до шести лет, и имевших более легкое течение.

В соответствии с классификацией Б.Я. Резника и С.Ф. Спалека [115], выделяли три варианта течения СВМ:

Первый, классический вариант течения СВМ, характеризуется острым началом с подъема температуры тела до  $38-39,0^{\circ}\text{C}$ ; нарушением общего состояния в виде вялости, снижения аппетита или отказа от еды, сонливости, беспокойства. Головная боль чаще локализуется в области лба, реже - в затылке, характерна повторная рвота. Положение ребенка в постели вынужденное - с подтянутыми ногами, лежа на боку или на спине; при поворотах пациент активно щадит голову. Лицо больного типично - с болевой гримасой, ярким румянцем на щеках, бледностью носогубного треугольника, перикорнеальной инъекцией склер и пунцовыми губами; зев ярко гиперемирован. Пациент находится в сознании, но его общее состояние расценивается как тяжелое. Менингеальные симптомы положительные. У части пациентов отмечаются боли в животе. Продолжительность симптомов - от трех до семи дней, они угасают к 8-12 дню болезни и в дальнейшем не определяются.

Второй вариант течения СВМ отличается менее выраженной клинической картиной, которая, по мнению авторов, обусловлена индивидуальной реактивностью пациента. Температурная реакция, головная боль и явления интоксикации - умеренные, менингеальный синдром не полный, рвота - не постоянная.

Третий вариант - это асимптомный или ликвороположительный менингит. Он проявляется синдромом интоксикации (лихорадка, головная боль, иногда - боли в животе), инъекцией сосудов склер и гиперемией щек. Менингеальных знаков нет.

В изучаемой группе пациентов преобладал второй вариант СВМ ( $90,91 \pm 1,7\%$ ), реже встречались первый (классический) и третий (асимптомный или ликвороположительный) варианты клинического течения заболевания -  $7,69 \pm 1,58\%$  и  $1,4 \pm 0,69\%$ , соответственно.

В качестве иллюстрации второго варианта СВМ приводим выписку из истории болезни № 7410.

Пациентка С., 12 лет. Диагноз: «А87.0 Энтеровирусный менингит среднетяжелого течения».

Анамнез жизни: ребенок от нормальных, срочных родов; росла и развивалась по возрасту; привита в соответствии с календарем прививок. Состоит на учете у ортопеда ввиду неоднократного оперативного лечения по поводу дисплазии тазобедренных суставов (подвывих).

Эпиданамнез: проживает в благоустроенной квартире, в семье - три человека, все здоровы. Воду пьет кипяченую. Открытые водоемы не посещала, купалась в бассейне.

Поступила в клинику на вторые сутки заболевания с жалобами на лихорадку до  $39,8^{\circ}\text{C}$ , вялость, слабость, сильную головную боль, двукратную рвоту.

Заболела остро, 11.08.16, когда появились лихорадка до  $37,7^{\circ}\text{C}$  и сильная головная боль. В течение суток головная боль нарастала, девочка стала вялой, появилась слабость, была рвота. Родственниками доставлена в стационар, госпитализирована в детское инфекционное отделение с подозрением на СМ.

При поступлении состояние средней тяжести, обусловлено лихорадкой, интоксикацией. В сознании, вялая, быстро истощается. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, сыпи нет. Видимые слизистые влажные, бледно-розовые; гиперемия зева; язык сухой, обложен легким белым налетом. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носовых ходов нет. Пальпируются мелкие,

безболезненные лимфатические узлы. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС = 89 уд./мин. В легких дыхание везикулярное, ЧДД = 20/мин. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. Стул и диурез в норме. Положительные менингеальные симптомы - ригидность мышц шеи до 3 см, положительный верхний симптом Брудзинского. Очаговой неврологической симптоматики нет.

В клиническом анализе крови от 12.08.16 - эритроцитов -  $3,61 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитов -  $8,9 \times 10^9/л$  (сегментоядерные - 56%, лимфоциты - 39%, моноциты - 5%), СОЭ - 10 мм/ч. В общем анализе мочи от 12.08.16 - цвет - соломенно-желтый; удельный вес - 1016; белок, глюкоза, ацетон - отрицательные; эпителий плоский - до 6 в п/зр., лейкоциты - 1-2 в п/зр. В анализе цереброспинальной жидкости от 12.08.16 - белок - 0,41 г/л, плеоцитоз (420 кл/мкл), лимфоцитарный (лимфоцитов - 414, нейтрофилов - 6). Исследование ликвора и мазка из зева на энтеровирусы методом ПЦР от 13.08.16 - результат положительный. Мазок из носоглотки на менингококк от 13.08.16 - результат отрицательный.

Пациентке проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, индукторов интерферона, диуретиков. Температура тела нормализовалась на третьи сутки пребывания в стационаре; на четвертые сутки регрессировали головная боль и менингеальный синдром, а общее состояние стало расцениваться как удовлетворительное.

В динамике на седьмые сутки пребывания в стационаре (19.08.16) в клиническом анализе крови - эритроцитов -  $5,01 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитов -  $7,5 \times 10^9/л$  (сегментоядерные - 59%, лимфоциты - 35%, моноциты - 5%, эозинофилов - 1%), СОЭ - 4 мм/ч. В общем анализе мочи (19.08.16) - цвет - соломенно-желтый; удельный вес - 1010; белок, глюкоза, ацетон - отрицательные; эпителий плоский и лейкоциты - 1-2 в п/зр.

Переведена на долечивание и реабилитацию в детскую городскую больницу № 9 19.08.16, где продолжена терапия индукторами циклоферона, к лечению добавлены ноотропные препараты. Состояние ребенка оставалось стабильным.

ЭКГ от 22.08.16 - ритм синусовый, резко выраженная синусовая брадиаритмия с ЧСС = 51-81/мин., эпизоды синоатриальной блокады II ст., неполная блока-

да правой ножки пучка Гиса, ЭОС в норме. В анализе цереброспинальной жидкости от 25.08.16 - белок - 0,3 г/л, плеоцитоз - 4 кл/мкл (нейтрофилы).

Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии через 10 дней.

Большинство пациентов ( $53,14 \pm 3,04\%$ ) поступили в стационар в первые двое суток болезни, чему способствовала клиничко-эпидемиологическая настороженность участковых педиатров и врачей бригад скорой медицинской помощи в отношении ЭВМ (таблица 4).

Таблица 4 - Сроки госпитализации в стационар пациентов сэнтеровирусным менингитом

Госпитализация в инфекционное отделение	Абсолютное число	%
Первые сутки	42	$14,68 \pm 2,09\%$
Вторые сутки	110	$38,46 \pm 2,88\%$
Третьи - пятые сутки	94	$32,87 \pm 2,78\%$
Позднее пятых суток	40	$13,99 \pm 2,05\%$

Позднее обращение в стационар было обусловлено попытками родителей самостоятельно справиться с заболеванием (самолечение), а также амбулаторным лечением детей с диагнозами «Острая кишечная инфекция» и «Острая респираторная вирусная инфекция».

В стационаре больным проводили комплексную терапию в соответствии с тяжестью течения заболевания и существующими стандартами медицинской помощи [86, 141]. Лечебные мероприятия были направлены на борьбу с интоксикацией и синдромальными проявлениями. Пациенты получали растворы электролитов (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера), глюкокортикоиды (преднизолон), интерферон альфа-2b («Виферон»), иммуностимуляторы (меглюмина акредонацетат - «Циклоферон»), производные пропионовой кислоты (ибупрофен), аскорбиновую кислоту, цианокобаламин, психостимуляторы и ноотропные препараты (глицин, пирацетам).

Длительность пребывания пациентов в клинике составила  $12,74 \pm 4,72$  дня. Уменьшение продолжительности пребывания пациентов в инфекционном отделе-

нии относительно действующих стандартов госпитализации было обусловлено рядом причин. Во-первых, - большим количеством отказов родителей от продолжения лечения в стационаре после нормализации температуры и улучшения самочувствия ребенка. Во-вторых, в 2011, 2013 и 2015 гг. в связи с эпидемиологическим подъемом заболеваемости пациенты переводились из инфекционного отделения на долечивание в другие стационары (КГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9») и реабилитационные центры (санатории «Амурский» и «Уссури»).

Основные клинические проявления ЭВМ представлены в таблице 5.

У всех пациентов наблюдались общеинфекционные симптомы различной степени выраженности.

Заболевание в 100% случаев начиналось остро, с появления лихорадки. Чаще всего имела место фебрильная лихорадка ( $54,2 \pm 2,95\%$ ), реже - субфебрильная ( $25,87 \pm 2,59\%$ ), пиретическая ( $17,83 \pm 2,26\%$ ) и гиперпиретическая ( $2,1 \pm 0,85\%$ ).

Продолжительность лихорадки составляла от 1 до 15 суток (в среднем -  $3,84 \pm 2,21$  сут.). Чаще лихорадка снижалась критически - после проведения люмбальной пункции ( $84,97 \pm 2,11\%$ ), реже - литически ( $15,03 \pm 2,11\%$ ); у 27 детей ( $9,44 \pm 1,73\%$  случаев) лихорадка имела двухволновый характер. Повторное повышение температуры тела не было связано с присоединением другой инфекционной патологии, но сопровождалось нарастанием слабости, усилением общемозгового синдрома (вялость, головная боль) и возобновлением менингеальных симптомов (неполный менингеальный синдром).

Головная боль, как наиболее частая жалоба, регистрировалась в  $99,65 \pm 0,35\%$  случаев и носила преимущественно диффузный характер ( $74,83 \pm 2,57\%$ ), реже - локализовалась в области висков и лба. Она сохранялась от одного дня до 11 суток (в среднем -  $3,19 \pm 1,66$  дня), сопровождалась болезненностью при движении глазных яблок и светобоязнью ( $9,47 \pm 1,73\%$ ).

Головокружение имело место в  $4,55 \pm 1,23\%$  случаев.



Таблица 5 - Частота проявлений (в процентах) и продолжительность основных клинических симптомов (сутки) у больных энтеровирусным менингитом

Клинические симптомы	Средняя степень тяжести n = 264	Тяжелая степень тяжести n = 22	Всего n = 286
Острое начало, %	100,0	100,0	100,0
Лихорадка, %	100,0	100,0	100,0
Средняя продолжительность лихорадки, сутки	3,66±1,86	5,91±4,24	3,84±2,21
Озноб, %	40,53±3,02	77,27±8,93	43,36±2,93
Снижение аппетита, %	90,37±2,5	100,0	85,64±2,56
Вялость, %	99,24±0,53	100,0	99,3±0,49
Головная боль, %	99,62±0,37	100,0	99,65±0,35
Средняя продолжительность головной боли, сутки	3,06±1,55	4,77±1,97	3,19±1,66
Рвота, %	82,58±2,33	63,64±10,26	81,12±2,31
Кратность рвоты (раз/сутки)	2,62±2,77	1,91±2,16	2,57±2,74
Средняя продолжительность рвоты, сутки	1,12±0,77	0,95±0,9	1,1±0,78
Менингеальные симптомы, %	98,48±0,75	100,0	98,6±0,69
Средняя продолжительность менингеальных симптомов, сутки	4,09±2,09	5,27±2,8	4,17±2,16
Бледность кожных покровов, %	81,82±2,37	81,82±8,22	81,82±2,28
Гиперемия лица, %	12,12±2,01	22,73±8,93	12,94±1,98
Гиперемия слизистой оболочки зева, %	94,32±1,42	95,45±4,44	87,06±1,98
Экзантема, %	5,68±1,42	9,09±6,13	5,94±1,4
Инъекция сосудов склер, %	22,35±2,56	31,82±9,93	23,08±2,49
Герпетическая ангина, %	4,55±1,28	9,09±6,13	4,9±1,28
Увеличение лимфатических узлов, %	3,41±1,12	9,09±6,13	3,85±1,14
Боли в животе, %	10,98±1,92	4,55±4,44	10,49±1,81
Диарея, %	6,82±1,55	4,55±4,44	6,64±1,47
Миалгии, %	5,68±1,42	4,55±4,44	5,59±1,36
Тахикардия, %	45,08±3,06	68,18±9,93	46,85±2,95

Рвота, как общемозговой симптом, наблюдалась у 81,12±2,31% пациентов, чаще была одно- или двукратной (55,61±3,26%), реже - с частотой от 3 до 7 раз в

сутки ( $38,36 \pm 3,19\%$ ), а в  $6,04 \pm 1,56\%$  случаев - более 7 раз в сутки, и была обусловлена ликворной гипертензией. Помимо рвоты,  $10,49 \pm 1,81\%$  детей жаловались на тошноту, которая в ряде случаев сопровождалась болями в животе или жидким стулом.

Практически у всех детей наблюдались симптомы интоксикации различной степени выраженности - вялость и сонливость ( $99,3 \pm 0,49\%$ ), снижение аппетита ( $85,64 \pm 2,56\%$ ).

Менингеальные симптомы обнаружены у  $98,6 \pm 0,69\%$  детей, и только в четырех наблюдениях они отсутствовали.

Одной из клинических особенностей ЭВМ является диссоциация менингеальных симптомов [36, 110]. По данным Л.А. Ходак, В.И. Браилко (2015), менингеальные симптомы при СВМ имеют низкую информативность, в связи с чем, авторы предлагают в качестве определяющих симптомов для проведения диагностической люмбальной пункции сочетание лихорадки, головной боли и повторной рвоты даже при отсутствии менингеальных знаков [150].

Эта закономерность прослеживалась и в наших исследованиях. Полный менингеальный симптомокомплекс (ригидность мышц шеи, симптом Кернига, верхний, средний и нижний симптом Брудзинского) диагностирован только в  $8,74 \pm 1,67\%$  случаев, преимущественно у пациентов с тяжелой формой заболевания.

Чаще всего у пациентов выявлялись ригидность мышц шеи ( $89,01 \pm 1,86\%$ ) и симптомы Брудзинского ( $35,12 \pm 2,84\%$ ). При этом верхний симптом Брудзинского определялся в 2 раза чаще, чем нижний. Симптом Кернига обнаруживался у  $33,69 \pm 2,81\%$  детей и в  $9,93 \pm 1,78\%$  случаев сочетался с нижним симптомом Брудзинского.

Менингеальные симптомы сохранялись на протяжении от 1-2 до 7-10 суток (в среднем  $4,17 \pm 2,16$  суток). Регресс менингеальных симптомов в большинстве случаев ( $74,11 \pm 3,07\%$ ) происходил в течение 3-7 суток, реже симптомы сохранялись 1-2 суток ( $18,44 \pm 2,31\%$ ) или более одной недели ( $7,45 \pm 1,56\%$ ). Максималь-

ная продолжительность менингеального синдрома (19 суток) зарегистрирована у пациента с тяжелым ЭВМ.

Другие симптомы, свойственные энтеровирусной инфекции, - такие как гиперемия лица и инъекция сосудов склер, - в изучаемой возрастной группе встречались достаточно редко, в  $12,94 \pm 1,98\%$  и  $23,08 \pm 2,49\%$ , соответственно, в то время как катаральные явления (гиперемии слизистой зева), обнаруживались у  $87,06 \pm 1,98\%$  детей.

Диспепсические расстройства также встречались относительно редко и были представлены болями в животе ( $10,49 \pm 1,81\%$ ) и диареей ( $6,64 \pm 1,47\%$ ).

Тахикардия наблюдались в  $46,85 \pm 2,95\%$  случаев.

Известно, что характеристика ЦСЖ у больных менингитом имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Диагностическая люмбальная пункция выполнялась всем пациентам в 1-2 сутки пребывания в стационаре. В единичных случаях (3 ребенка) ЦСЖ не была исследована ввиду отказа родителей пациентов от обследования.

Таблица 6 - Состав цереброспинальной жидкости у детей с энтеровирусным менингитом

Показатели ликворограммы	Средняя степень тяжести n = 261	Тяжелая степень тяжести n = 22	Всего n = 283
Плеоцитоз			
До 100 кл/мкл, %	49,0±3,09	13,6±7,31	46,3±2,96
101-300 кл/мкл, %	42,5±3,06	4,5±10,63	39,6±2,91
301-500 кл/мкл, %	5,8±1,47	9,1±6,1	6,3±1,41
Более 500 кл/мкл, %	2,7±1,0	72,7±9,5	8,1±1,62
Средние показатели плеоцитоза, кл/мкл	133,5±129,23	920,68±628,97	200,2±299,99
Лимфоцитарный плеоцитоз, %	76,3±2,63	63,6±10,26	75,3±2,56
Смешанный плеоцитоз, %	15,3±2,23	18,2±8,23	15,5±2,15
Нейтрофильный плеоцитоз, %	8,43±1,72	18,2±8,23	9,2±1,72
Содержание белка			
Нормальное (0,22-0,4 г/л), %	44,8±3,09	36,4±10,26	44,2±2,96
Пониженное (менее 0,22 г/л), %	34,7±2,96	9,1±6,13	32,7±2,8
Повышенное (более 0,4 г/л), %	20,5±2,51	54,5±10,62	23,1±2,51

Плеоцитоз в ЦСЖ в большинстве случаев ( $85,9 \pm 2,07\%$ ) не превышал 300 кл/мкл. У ряда пациентов (23 человека) он достигал более высокого уровня - 500 кл/мкл и выше, в том числе более 1000 кл/мкл (9 человек). Средний показатель плеоцитоза составил  $200,2 \pm 299,99$  кл/мкл.

Преобладал ( $75,3 \pm 2,56\%$ ) лимфоцитарный плеоцитоз; смешанный и нейтрофильный плеоцитоз встречался редко - в  $15,5 \pm 2,15\%$  и  $9,2 \pm 1,72\%$  случаев, соответственно. В последних случаях на начальном этапе заболевания возникали определенные трудности с верификацией диагноза. Однако отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии и положительные результаты ПЦР-диагностики, позволяли уточнить этиологическую природу менингита.

Уровень белка в ЦСЖ у  $44,2 \pm 2,96\%$  детей остался в пределах нормальных значений, у  $32,7 \pm 2,8\%$  - был ниже 0,22 г/л, а у  $23,1 \pm 2,51\%$  - превышал 0,4 г/л.

Повторная (контрольная) люмбальная пункция не выполнялась детям, у которых в первом анализе ЦСЖ выявлялся низкий плеоцитоз (до 100 кл/мкл), и в случаях отказа родителей от выполнения диагностической манипуляции (основная причина нарушения алгоритма обследования пациента).

Повторная люмбальная пункция в период с 10 по 14 сутки заболевания была сделана 39 пациентам, трое из которых были репунктированы в третий раз - на 21 сутки болезни, в связи с сохраняющимся лимфоцитарным плеоцитозом, превышающим 100 кл/мкл.

Тенденция к санации ЦСЖ к 10 - 14 суткам заболевания отмечена у  $89,7 \pm 5,14\%$  обследованных больных. При этом полная санация ликвора имела место только в  $17,1 \pm 6,36\%$  случаях.

Результаты контрольной люмбальной пункции показали, что у  $44,7 \pm 8,07\%$  детей уровень белка в ЦСЖ соответствовал норме, у  $42,1 \pm 7,91\%$  - оставался пониженным, а у  $13,2 \pm 5,42\%$  - повышенным.

Динамическое исследование состава ЦСЖ свидетельствовало о несоответствии клинического выздоровления морфологическому восстановлению нервной системы, что подтверждалось сохранявшимся интратекальным дисбалансом.

Характеристика гемограмм у больных ЭВМ представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели периферической крови у детей с различной тяжестью течения энтеровирусного менингита

Показатели	Средняя степень тяжести n = 264	Тяжелая степень тяжести n = 22	Всего n = 286
Нормоцитоз	64,8±2,94	72,7±9,5	65,4±2,81
Нейтрофилез	44,7±3,06	63,6±10,26	46,2±2,98
Лейкопения	14,8±2,19	4,6±4,67	14,2±2,05
Лейкоцитоз	20,4±2,48	22,7±8,93	20,6±2,39
Лимфоцитоз	6,8±1,55	9,1±6,13	7,6±1,51
Ускоренная СОЭ	31,8±2,87	36,4±10,26	32,2±2,76

При поступлении в стационар у большинства пациентов выявлялся нормоцитоз (65,4±2,81% случаев), лейкоцитоз наблюдался в 20,6±2,39% случаев. Изменения в виде лейкопении и лимфоцитоза, характерные для энтеровирусной инфекции, встречались только в 14±2,05% и 7±1,51% случаев, соответственно. Нейтрофилез регистрировался у 46,2±2,98% детей; увеличение СОЭ - у 32,2±2,76%.

Многолетнее (с 2006 по 2015 год) динамическое наблюдение за эпидемическим процессом ЭВИ у детей на территории Хабаровского края показало, что основная заболеваемость (93,5 %) приходится на детей до 14 лет. По сравнению с показателями во всех остальных группах больных, удельный вес детей грудного возраста был достоверно меньшим (1,7±0,39%,  $p < 0,001$ ). В возрастной структуре больных преобладали дети раннего возраста (16,8±1,81%), которые вовлекались в эпидемический процесс в 9,8 раза чаще, чем дети первого года жизни. Основной контингент заболевших составляли дети дошкольного возраста (44,3±2,83% случаев) и младшего школьного возраста (29,3±3,35%). Удельный вес детей среднего и старшего школьного возраста достигал 7,9±0,89% [108].

Принимая во внимание не только общепринятую возрастную, но и иммунологическую периодизацию человека (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1996) [138], мы изучили клинические особенности острого ЭВМ в двух возрастных группах - «10,1 – 14,0 лет» (286 наблюдений) и в группе «3,1 - 10,0 лет» (474 случая, данные И.И. Протасеня и соавт., 2010) [159]. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Основные характеристики течения энтеровирусного менингита в различных возрастных группах (M±m)

Показатели	Возраст пациентов		Примечания
	10,1 – 14,0 лет (1) n = 286	3,1 – 10,0 лет (2) n = 474	
Острое начало, %	100,0	95,8±0,92	p< 0,001*
Лихорадка, %	100,0	93,5±0,9	p< 0,001*
Продолжительность лихорадки, сутки	3,84±2,21	3,4±0,32	p> 0,05
Продолжительность головной боли, сутки	3,19±1,66	2,3±0,08	p> 0,05
Рвота, %	81,12±2,31	89,5±1,41	p< 0,05*
Кратность рвоты (раз/сутки)	2,57±2,74	3,4±0,28	p> 0,05
Продолжительность рвоты, сутки	1,1±0,78	2,1±0,11	p> 0,05
Менингеальные симптомы, %	98,6±0,69	90,9±1,32	p< 0,001*
Продолжительность менингеальных симптомов, сутки	4,17±2,16	3,6±0,27	p> 0,05
Бледность кожных покровов, %	81,82±2,28	10,5±1,4	p< 0,001*
Гиперемия лица, %	12,94±1,98	85,1±1,64	p< 0,001*
Гиперемия слизистой оболочки зева, %	87,06±1,98	90,9±1,32	p> 0,05
Экзантема, %	5,94±1,4	6,3±1,11	p> 0,05
Инъекция сосудов склер, %	23,08±2,49	38,2±2,23	p< 0,001*
Герпетическая ангина, %	4,9±1,28	5,9±1,08	p> 0,05
Увеличение лимфатических узлов, %	3,85±1,14	15,8±1,67	p< 0,001*
Боли в животе, %	10,49±1,81	15,6±1,67	p> 0,05
Диарея, %	6,64±1,47	8,2±1,26	p> 0,05
Миалгии, %	5,59±1,36	2,5±0,71	p> 0,05
Тахикардия, %	46,85±2,95	65,2±2,19	p< 0,001*

Примечание - Различия достоверны (p< 0,05 - 0,001): \* - между 1 и 2

Установлено, что такие симптомы, как экзантема, гиперемия слизистой оболочки зева, герпетическая ангина, миалгии, боли в животе и диарея встречались в обеих возрастных группах с одинаковой частотой (p> 0,05).

Не было выявлено достоверных различий и по таким показателям, как продолжительность лихорадки, менингеальных симптомов, головной боли, рвоты и ее кратности ( $p > 0,05$ ).

Обнаружен ряд возрастных особенностей. Так, в группе «10,1 – 14,0 лет» заболевание чаще дебютировало острым началом с лихорадкой (в 100% случаев против  $95,8 \pm 0,92\%$  и  $93,5 \pm 0,9\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ) и чаще сопровождалось менингеальными симптомами ( $98,6 \pm 0,69\%$  и  $90,9 \pm 1,32\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ) без рвоты ( $p < 0,05$ ).

Для возрастной группы «10,1 – 14,0 лет» менее характерными оказались лимфаденопатия ( $3,85 \pm 1,14\%$  и  $15,8 \pm 1,67\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ) и такие нейровегетативные симптомы как гиперемия лица ( $12,94 \pm 1,98\%$  и  $85,1 \pm 1,64\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ), инъекция сосудов склер ( $23,08 \pm 2,49\%$  и  $38,2 \pm 2,23\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ) и тахикардия ( $46,85 \pm 2,95\%$  и  $65,2 \pm 2,19\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ клинического течения ЭВМ у детей 10,1 - 14,0 лет, проведенный нами в 2011 - 2016 гг., позволил сделать вывод, что в данной возрастной группе преобладал изолированный менингит (76,57%). Заболевание характеризовалось преимущественно среднетяжелым течением (92,31% случаев), с умеренными и непродолжительными общемозговыми ( $3,19 \pm 1,66$  суток) и менингеальными ( $4,17 \pm 2,16$  суток) симптомами, и средней продолжительностью лихорадочного периода  $3,84 \pm 2,21$  суток.

Полученные данные о клинических проявлениях ЭВМ укладываются в общепринятые критерии оценки тяжести течения этого заболевания и, следовательно, подтверждают правильность разделения пациентов на клинические группы. Целесообразность такого разделения обусловлена необходимостью прогнозировать исход заболевания и патогенетически обосновывать тактику ведения реконвалесцентов на этапе диспансерного наблюдения.

Клинические проявления острого периода заболевания в целом соответствовали таковым, описанным ранее И.И. Протасеня, изучавшей ЭВМ в Хабаровском крае в период с 1973 по 2008 гг. [110]. Совпадение частоты основных клини-

ческих симптомов болезни не дают основания сделать вывод о каких-либо существенных изменениях течения ЭВМ в изучаемый шестилетний период.

Нами обнаружен ряд возрастных особенностей. Так, в группе «10,1 – 14,0 лет», в отличие от группы «3,1 -10,0 лет», заболевание чаще дебютировало острым началом с лихорадкой и сопровождалось менингеальными симптомами. Для возрастной группы «10,1 – 14,0 лет» менее характерными оказались лимфаденопатия и такие нейровегетативные симптомы как гиперемия лица, инъекция сосудов склер и тахикардия. Это подтверждает, что подростковый возраст характеризуется иммунными и вегетативными особенностями [138, 146], которые влияют как на течение ЭВМ, так и на его ближайшие и отдаленные исходы.

Заслуживают внимания показатели ликворограмм пациентов.

Нами было обнаружено нормальное содержание белка в ЦСЖ у 44,2% больных ЭВМ, низкое - у 32,7% и повышенное - у 23,1%. К 10-14 дню болезни полная санация ЦСЖ наблюдалась лишь в 17,1% случаев, нормальное содержание белка в ЦСЖ обнаружено у 44,7% больных ЭВМ, низкое - у 42,1% и повышенное - у 13,2%. Таким образом, у большинства детей и подростков (82,9% случаев). К моменту выписки из стационара не наступало полной санации ЦСЖ - то есть интратекальный воспалительный процесс не был купирован. Изменение содержания белка (преимущественно в сторону его снижения), имевшее место в 55,3% случаев, могло свидетельствовать о продолжающихся нейроиммунных нарушениях в мозге. Полученные данные указывали на несоответствие клинического выздоровления морфологическому восстановлению нервной системы и требовали дальнейшего пристального изучения.

### **3.2. Преморбидные особенности детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита**

Общепризнанно, что формирование приспособительных механизмов зависит от компенсаторных возможностей организма и его фоновых состояний.



Неблагоприятные экологические и демографические процессы, происходящие в мире, сопровождаются резким ухудшением состояния здоровья детей и подростков. Распространенность в популяции СНДСТ и перинатальных поражений НС, которые характеризуются многообразием последствий и осложнений, придают актуальность изучению преморбидных особенностей у детей и подростков - реконвалесцентов ЭВМ.

Нами проведено клинико-anamnestическое обследование 68 детей основной группы и 20 детей контрольной группы на предмет наличия и характеристики дисплазий соединительной ткани (ДСТ). Клиническое обследование включало сбор жалоб на состояние здоровья, скрининг-диагностику ДСТ и изучение данных медицинской карты ребенка.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст на момент проведения исследования 10,1– 17,0 лет ( $13,1 \pm 2,17$  лет), срок гестации при рождении 37,7 - 40,8 недель, наблюдение неврологом не менее 1 года, информированное согласие родителей пациента.

В контрольную группу вошли дети с резидуальной энцефалопатией, рожденные в срок, наблюдавшиеся у невролога не менее года. Эти пациенты, в зависимости от возраста, проходили плановое обследование в педиатрическом (10,1 - 15,0 лет) или терапевтическом (15,1 - 17,0 лет) отделениях стационаров. Обе группы были валидными по полу, массе тела при рождении, возрасту на момент исследования.

Наличие СНДСТ устанавливали путем объективного осмотра и обнаружения главных и второстепенных фенотипических признаков в соответствии с критериями Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1983). Первая (легкая) степень НДСТ диагностировалась при наличии двух главных признаков; вторая (средняя степень) - при 3 главных и 2-3 второстепенных или 3-4 главных и 1-2 второстепенных; третья (тяжелая степень) - при 5 главных и 3 второстепенных [34].

Результаты представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 - Результаты скрининг-диагностики синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (на этапе клиничко-анамнестического обследования) у обследованных пациентов

Показатели	Группы сравнения		Примечания (достоверность различий)
	основная (n = 68)	контрольная (n = 20)	
Мальчики, абс./отн.	50 / 73,53	15 / 75,0	p> 0,05
Девочки, абс./отн.	18 / 26,47	5 / 25,0	p> 0,05
Средний возраст, годы	13,1±2,17	14,15±1,63	p> 0,05
Нет признаков ДСТ, абс./отн.	-	-	-
<b>Главные фенотипические признаки</b>			
Длинные тонкие пальцы, %	13 / 19,12	4 / 20	p> 0,05
Плоскостопие, %	27 / 39,71	8 / 40	p> 0,05
Деформация грудной клетки и позвоночника, %	54 / 79,41	16 / 80	p> 0,05
Гипермобильность суставов, %	54 / 79,41	16 / 80	p> 0,05
Увеличенная растяжимость и дряблость кожи, %	2 / 2,94	-	p> 0,05
Патология органов зрения, %	4 / 5,88	1 / 5,0	p> 0,05
Расширение вен, %	-	-	-
Готическое небо, %	-	-	-
<b>Второстепенные фенотипические признаки</b>			
Аномалии ушных раковин и зубов, %	22 / 32,35	6 / 30,0	p> 0,05
Вывихи и подвывихи суставов, %	1 / 1,48	-	p> 0,05
Преходящие суставные боли, %	3 / 4,41	1 / 5,0	p> 0,05
Птеригодактилия, %	-	-	-

Таблица 10 - Основные жалобы и заболеваемость у обследованных детей

Показатели	Группы сравнения		Примечания (достоверность различий)
	основная (1) (n = 68)	контрольная (2) (n = 20)	
<b>Жалобы</b>			
Вегетативного характера, %	68 / 100	20 / 100	p > 0,05
Артралгии, %	1 / 1,47	5 / 25,0	p < 0,05*
Снижение зрения, %	4 / 5,88	1 / 5,0	p > 0,05
Диспептические, %	-	6 / 30,0	p < 0,05*
<b>Структура заболеваний</b>			
Резидуальное (перинатальное) поражение нервной системы	28 / 41,18	9 / 45,0	p > 0,05
Частые острые респираторные заболевания (8 и более в год)	10 / 14,71	3 / 15,0	p > 0,05
Миопия, %	4 / 5,88	1 / 5,0	p > 0,05
Аномалии хордального аппарата	2 / 2,94	6 / 30,0	p < 0,05*
Дискинезия билиарного тракта	-	6 / 30,0	p < 0,05*
Хронический пиелонефрит, %	1 / 1,47	4 / 20,0	p < 0,05*
СВД, %	-	-	-

Примечание - Различия достоверны (p < 0,05): \* - между 1 и 2

Результаты скрининг-диагностики СНДСТ показали, что в обеих группах статистически достоверных различий по главным и второстепенным фенотипическим признакам получено не было, а СНДСТ соответствовал 1-й (легкой) степени (наличие двух главных признаков).

Значимые различия в обеих группах были обнаружены только в отношении жалоб и заболеваемости. Так, в контрольной группе чаще встречались жалобы диспептического (p < 0,05) и суставного характера (p < 0,05), и преобладали аномалии хордального аппарата (p < 0,05), дискинезия билиарного тракта (p < 0,05) и хронический пиелонефрит (p < 0,05). Такие различия были обусловлены тем, что в контрольную группу вошли подростки, проходившие плановое стационарное обследование по поводу соматической патологии. Однако отсутствие у пациентов

на момент исследования декомпенсации состояния или обострения соматических заболеваний не позволило сделать заключение о существенном влиянии таких различий на результаты исследований.

В обеих группах преобладали мальчики. Акушерский анамнез был отягощен у 66 пациентов (97,06% случаев). Преобладали антенатальные факторы риска - гестоз (59,09%), инфекционные заболевания матери в первом и втором триместре беременности (31,82%), угроза прерывания беременности на раннем сроке (22,73%), фетоплацентарная недостаточность (24,243%). Реже встречались интранатальные факторы риска. Их спектр включал длительный безводный период (24,243%), стремительные роды (22,73%), хирургическое родоразрешение (6,06%). Острая асфиксия в родах диагностирована у 8 новорожденных (12,12%). Низкую оценку по шкале Апгар имели 18 обследованных детей (27,27% случаев).

Чаще всего акушерский анамнез детей был отягощен одним фактором риска (71,21%), но у 19 обследованных лиц (28,79% случаев) их было два и более.

Наблюдались у невролога в разные периоды жизни в связи с последствиями перинатального поражения НС только 28 пациентов (41,18% случаев). Спектр проявлений гипоксически-ишемического поражения НС у них был представлен следующими синдромами: мышечной дистонии - 10 случаев (35,71%), нервно-мышечной возбудимости - восемь случаев (28,57%), внутричерепной гипертензии - четыре случая (14,29%), нарушениями сна - три случая (10,71%). У трех пациентов (10,71% случаев) синдромальный диагноз указан не был.

Семеро детей (10,29%) состояли на диспансерном учете по поводу соматической патологии - СНДСТв виде аномалии хордального аппарата (2,94% случаев), миопии средней степени (5,88%). В диспансерную группу часто длительно болеющих детей вошли 10 детей (14,71%), у которых ежегодное количество респираторных заболеваний достигало восьми и более. Семеро детей (10,29%), пятеро из которых имели отягощенный акушерский анамнез, считались здоровыми (были отнесены к первой группе здоровья).

Все пациенты при целенаправленном опросе предъявляли жалобы вегетативного характера - головные боли, плохая переносимость умеренных физических

нагрузок, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, потливость. Тем не менее, ни один из них не состоял на диспансерном учете у невролога и педиатра по поводу СВД. Недооценка таких жалоб родителями и педиатрами могла быть обусловлена пребыванием детей в пубертатном периоде, для которого синдром СВД является вариантом нормы [19].

Так как все обследованные пациенты относились к группе риска развития перинатального поражения ЦНС, нами были изучены особенности их неврологического статуса. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Основные неврологические синдромы и частота их выявления (%) у пациентов основной и контрольной групп

№ п/п	Синдром	Обследуемые группы				Примечание
		основная (n=68)		контрольная (n=20)		
		абс.	%	абс.	%	
1.	Расстройства краниальной иннервации	28	41,18	9	45	p> 0,05
2.	Пирамидная недостаточность	43	63,23	12	60	p> 0,05
3.	Мозжечковая недостаточность	61	89,71	17	85	p> 0,05
4.	Вегетативной дисфункции	68	100	20	100	p> 0,05

Из данных, представленных в таблице 11, следует, что церебральная симптоматика у реконвалесцентов и пациентов контрольной группы была представлена вегетативной (100% случаев), мозжечковой (89,71% и 80% соответственно) и пирамидной (63,23% и 60% соответственно) недостаточностью, и расстройствами краниальной иннервации (41,18% и 50% соответственно). Статистически значимых различий в основной и контрольной группах по указанным показателям выявлено не было (p> 0,05).

Результаты проведенных нами клинико-anamnestических исследований позволяют сделать вывод о том, что все обследованные реконвалесценты ЭВМ имели неблагоприятный акушерский анамнез. Также у реконвалесцентов ЭВМ

обнаружена высокая (стоцентная) распространенность СНДСТ. Несмотря на легкую (первую) степень СНДСТ, у всех пациентов (100% случаев) выявлена вегетативная дисфункция, а у 14,3% - дисфункция иммунной системы, предрасполагающая к развитию рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций.

Известно, что для СНДСТ характерны полисистемность проявлений и негативное влияние на адаптационно-компенсаторные возможности организма при различных физиологических и патологических состояниях, которое проявляется в течение всей жизни человека.

В связи с тем, что пубертатный период как физиологическое состояние, является возрастным кризом [18], для оценки ближайших и отдаленных исходов ЭВМ у детей и влияния инфекции на течение пубертатного периода целесообразна валидизация основной группы и группы сравнения не только по полу и возрасту, но и по наличию или отсутствию СНДСТ и отягощенного акушерского анамнеза.

### **3.3. Неврологический статус и вегетативный тонус у детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита**

Проведено динамическое наблюдение над пациентами, перенесшими ЭВМ в 2014 - 2016 годах. Осмотры осуществляли в соответствии с регламентом диспансерного наблюдения реконвалесцентов нейроинфекций, трехкратно: первый - через 1 месяц после выписки пациента из стационара, второй - через год и третий - через два года после перенесенного заболевания [105].

Обследовано 68 детей в возрасте от 10,1 до 17 лет ( $M=12,71\pm 1,49$  лет), в том числе 18 девочек ( $26,47\pm 5,35\%$ ) и 50 мальчиков ( $73,53\pm 5,35\%$ ).

Критерием включения в группу являлось отсутствие у детей на момент обследования острых заболеваний и обострения хронических заболеваний, в связи с чем, всем пациентам, одновременно со взятием крови на нейроиммунное исследование, выполнялись термометрия, скрининговые гемограммы и урограммы.

Результаты анкетирования реконвалесцентов ЭВМ и их родителей, а также анализ медицинских карт амбулаторного больного показали следующее.

Большинство опрошенных родителей (49 человек -72,06% случаев) после выписки ребенка из стационара ограничивались рекомендациями из выписного эпикриза и в дальнейшем за медицинской помощью не обращались. Наиболее частыми причинами подобного поведения были следующие: отсутствие у ребенка жалоб, отсутствие специалиста в поликлинике, отсутствие времени на «плановый» осмотр («требуется ожидания в очереди»).

Обнаружено отсутствие жалоб в период ранней реконвалесценции лишь в 10 случаях (14,71%). Остальные дети жалоб активно не высказывали и оценивали себя на «хорошо», однако анкетирование родителей позволило констатировать, что у 58 детей (85,29%) после выписки из стационара отмечались астенические и эмоциональные расстройства, которые отсутствовали до настоящего заболевания. Они были представлены повышенной утомляемостью (66,18% случаев); поведенческими нарушениями («перепады настроения») - раздражительностью, плаксивостью (66,18%); головными болями (57,35%); рассеянностью внимания (38,24%) и снижением памяти (35,29%); незначительным отставанием в учебе (27,94%); нарушением сна (19,12%).

Указанные жалобы носили перманентный характер, сохранялись от одного-трех месяцев до двух лет, и по нашему мнению, могли быть обусловлены преморбидными неврологическими особенностями. Однако развитие ЭВМ в летне-осенний период позволяло связать их появление с необходимостью быстрого возвращения детей в образовательные учреждения, адаптации к учебной программе и «наверстывания» информационного материала, пропущенного в период болезни.

Необходимо отметить, что при наличии врачебных рекомендаций по ограничению интеллектуальной и физической нагрузки в период ранней реконвалесценции, 32 ребенка (47,06%) вернулись к занятиям активными видами спорта (гимнастика, единоборства, танцы), а также посещали репетиторов и различные кружки - иностранных языков, музыкальные, художественные. Это, по нашему

мнению, также могло способствовать дезадаптации и длительному сохранению неврологических жалоб.

Только 19 из осмотренных детей (27,94%) в период реконвалесценции наблюдались у педиатра и / или невролога, восемь из них ранее состояли на учете у невролога с последствиями перинатального поражения НС, но были сняты с диспансерного учета в раннем возрасте.

Спектр жалоб детей, перенесших ЭВМ, в периоде ранней и поздней реконвалесценции представлен в таблице 12.

Таблица 12 - Спектр жалоб (%) детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита в периоде ранней и поздней реконвалесценции

Жалобы	Периоды наблюдения		
	Ранняя реконвалесценция (через 1 месяц) - 1, n=68	Поздняя реконвалесценция (через 1 год), - 2, n=21	Поздняя реконвалесценция (через 2 года), - 3, n=21
Отсутствие жалоб, %	14,71±3,76* <sup>#</sup>	38,1±5,15*	42,86±5,25* <sup>#</sup>
Повышенная утомляемость, %	66,18±5,02 <sup>#</sup>	61,9±5,15 <sup>°</sup>	38,1±5,15 <sup>#°</sup>
Поведенческие нарушения, %	66,18±5,02* <sup>#</sup>	9,52±3,11*	4,76±2,26 <sup>#</sup>
Головные боли, %	57,35±5,24	61,9±5,15	52,38±5,29
Рассеянность внимания, %	38,24±5,15	38,1±5,15	28,57±4,79
Снижение памяти, %	35,29±5,07* <sup>#</sup>	4,76±2,26*	4,76±2,26 <sup>#</sup>
Незначительное отставание в учебе, %	27,94±4,76* <sup>#</sup>	-	-
Нарушения сна, %	19,12±4,17 <sup>#</sup>	28,57±4,79 <sup>°</sup>	4,76±2,26 <sup>#°</sup>
Метеозависимость, %	-	9,52±3,11*	19,05±4,16 <sup>#</sup>

Примечание - Различия достоверны (p < 0,05 - 0,001): \* - между 1 и 2; <sup>#</sup> - между 1 и 3, <sup>°</sup> - между 2 и 3

Жалобы при повторном осмотре (через один год) предъявляло меньшее количество детей (61,91%). При этом только два ребенка четко формулировали одну жалобу, в то время как у остальных количество жалоб достигало двух или трех. Чаще наблюдались астенические расстройства - повышенная утомляемость (61,91% случаев) и рассеянность внимания (38,1%) в сочетании с частыми голов-



ными болями (61,91%); реже - расстройства сна (28,57%) и поведенческие нарушения (раздражительность - 9,52%). Снижение памяти сохранялось у одного реконвалесцента ЭВМ. Двое подростков (9,52%) отметили появление метеозависимости.

Третий осмотр, проведенный через 2 года, выявил жалобы у 57,14% детей. Лидировали по частоте, как и при предыдущем исследовании, головные боли (52,38% случаев) и повышенная утомляемость (38,1%); реже пациенты отмечали рассеянность внимания (28,57%). Поведенческие нарушения, снижение памяти и расстройства сна были представлены единичными случаями. В то же время увеличилось количество пациентов с жалобами на метеозависимость (19,05%).

Незначительное отставание в учебе наблюдалось у подростков только в периоде ранней реконвалесценции (период «вработываемости»).

Таким образом, проведенное нами проспективное обследование реконвалесцентов ЭВМ обнаружило прогрессивное улучшение их состояния на протяжении двух-трех лет от начала заболевания. Это подтверждалось достоверным снижением частоты встречаемости таких симптомов как жалобы на общее самочувствие, повышенная утомляемость, поведенческие расстройства, снижение памяти и нарушение сна ( $p < 0,05 - 0,001$ ). Вместе с тем, более чем у половины подростков (57,14% случаев) реабилитационный период затягивался, что подтверждалось сохранением к концу периода наблюдения тех или иных жалоб.

Обнаружено два стабильных симптома, которые с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) присутствовали на всех этапах наблюдения более чем у половины детей. Это головная боль и рассеянность внимания. Головная боль была диффузной или локализовалась в лобно-височных областях, носила давящий или пульсирующий характер и была связана физической и умственной нагрузкой различной интенсивности.

Обращало на себя внимание и появление в периоде поздней реконвалесценции метеозависимости ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

Изучение неврологического статуса выявило в группах сравнения рассеянную очаговую микросимптоматику и СВД (таблица 13). Динамическое обследо-

вание реконвалесцентов на протяжении двух лет обнаруживало перманентные изменения дермографизма, акроцианоз, акрогипергидроз, что могло быть обусловлено как преморбидным особенностям пациентов (резидуальное органическое поражение мозга гипоксически-ишемического генеза), так и тому физиологическому состоянию, в котором они пребывали, - пубертатному периоду.

Для того чтобы исключить или подтвердить влияние среднетяжелого ЭВМ на течение пубертатного периода, мы провели скрининговое исследование исходного вегетативного тонуса в основной и контрольной группах с использованием анкеты-опросника А.М. Вейна, модифицированной для детского возраста, и клинортоостатической пробы.

В контрольной группе преобладала (65%) смешанная дистония. Только у двух детей из контрольной группы исходный вегетативный тонус соответствовал эйтонии (таблица 14).

Таблица 14 - Характеристика вегетативного тонуса у пациентов групп сравнения

Показатели	Группы наблюдения			
	Основная			Контрольная - 4, n=20
	Периоды наблюдения			
	Ранняя реконвалесценция (1-й месяц) - 1, n=68	Поздняя реконвалесценция (через 1 год), - 2, n=21	Поздняя реконвалесценция (через 2 года), - 3, n=21	
Эйтония, случай / %	-	-	-	2 / 10,0
Дистония с преобладанием симпатикотонии, случай / %	31 / 45,59±6,04*	9 / 42,86±11,07 <sup>#</sup>	9 / 42,86±11,07 <sup>°</sup>	2 / 10,0±6,88* <sup>#°</sup>
Дистония с преобладанием ваготонии, случай / %	8 / 11,77±3,91	3 / 14,29±7,83	3 / 14,29±7,83	3 / 15,0±8,19
Дистония смешанная, случай / %	29 / 42,65±6,0	9 / 42,86±11,07	9 / 42,86±11,07	13 / 65,0±10,94

Примечание - Различия достоверны ( $p < 0,05 - 0,001$ ): \* - между 1 и 4; <sup>#</sup> - между 2 и 4, <sup>°</sup> - между 3 и 4

Во все периоды наблюдения в группе реконвалесцентов ЭВМ в 4,3 раза чаще, чем в контрольной группе, выявлялась дистония с преобладанием симпатикотонии ( $p < 0,05 - 0,001$ ). При этом сами дети жалоб активно не предъявляли, оценивали свое самочувствие как удовлетворительное, и не расценивали вегетативную дисфункцию, как фактор, ограничивающий повседневную активность.

Таким образом, проведенное нами проспективное исследование обнаружило появление у 85,29% подростков после выписки из стационара астенических и эмоциональных расстройств, которые отсутствовали до настоящего заболевания, - повышенная утомляемость, поведенческие нарушения («перепады настроения») - головные боли, рассеянность внимания и снижение памяти, раздражительность, плаксивость, незначительное отставание в учебе, нарушения сна. Они чаще носили перманентный характер, сохранялись от одного-трех месяцев до двух-трех лет, и, возможно, имели связь с преморбидными неврологическими особенностями.

Незначительное отставание в учебе наблюдалось у 27,94% подростков только в периоде ранней реконвалесценции - период «вработываемости». Однако этот факт указывает на важность и необходимость соблюдения охранительного режима у реконвалесцентов ЭВМ.

Достоверное снижение частоты встречаемости астенических и эмоциональных расстройств ( $p < 0,05 - 0,001$ ) свидетельствует о прогрессивном улучшении состояния подростков на протяжении двух-трех лет от начала заболевания. Вместе с тем, более чем у половины реконвалесцентов период нейрореабилитации затягивался, что подтверждалось сохранением к концу периода наблюдения тех или иных жалоб.

Обнаружено два стабильных симптома, которые с одинаковой частотой присутствовали на всех этапах наблюдения более чем у половины реконвалесцентов, - рассеянность внимания и головная боль, а также появление в периоде поздней реконвалесценции метеозависимости. Их наличие может негативно влиять на качество жизни и психосоциальную адаптацию пациентов. Возникновению таких симптомов могли способствовать особенности вегетативного тонуса подростков - дистония с преобладанием симпатикотонии.

Вызывает тревогу факт, что большинство родителей не следуют рекомендациям врачей в отношении диспансеризации детей, соблюдения реконвалесцентами ЭВМ щадящего режима труда и отдыха, проведения нейропротективной фармакотерапии.

Перспективное изучение вегетативного тонуса обнаружило у реконвалесцентов ЭВМ в 100% случаев СВД смешанного типа (42,86%) и симпатикотонию (42,86%). В это же время в контрольной группе смешанный СВД встречался в 1,5 раз чаще (65% и 42,86% случаев, соответственно), а СВД с преобладанием симпатикотонии - в 4,3 раза реже (10% и 42,86% случаев, соответственно;  $p < 0,05 - 0,001$ ). Это позволяет сделать вывод о том, что СВД с преобладанием симпатикотонии является синдромом, характерным для периода ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ.

Все изложенное выше обосновывает необходимость назначения реконвалесцентам ЭВМ щадящего режима труда и отдыха, проведения их 100% диспансеризации на протяжении не менее трех лет с целью своевременного выявления и коррекции нейровегетативных расстройств.

### **3.4. Когнитивный статус детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита**

Результаты исследований, представленные в разделе 3.1, свидетельствуют о том, что, несмотря на нормализацию общего состояния, у большинства детей и подростков к моменту их выписки из стационара (10-18 день болезни) нормализации показателей ЦСЖ не наступало, и интратекальный воспалительный процесс не был купирован.

Полная санация ЦСЖ наблюдалась лишь в 17,1% случаев. Лимфоцитарный плеоцитоз выявлялся у 82,9% реконвалесцентов. При этом содержание белка достигало нормальных значений (0,16-0,33 г/л) только у 44,7% пациентов, у 42,1% оно было снижено, а у 13,2% - превышало референтные значения. Эти изменения могли свидетельствовать о нейроиммунных нарушениях и указывать на несоот-

ветствие клинического выздоровления морфологическому восстановлению НС и требовали дальнейшего пристального изучения.

Поэтому мы исследовали у 35 детей, перенесших ЭВМ, содержание маркеров повреждения нервной ткани - белка S100 и NSE, и состояние когнитивных функций в ранний и поздний период реконвалесценции. Лабораторное и когнитивное тестирование пациентов выполнялось четырехкратно: при выписке из стационара и во время трех контрольных визитов - через 1 месяц после окончания стационарного лечения, спустя один и два года после перенесенного заболевания. В контрольную группу, валидную группам сравнения по полу и возрасту, вошли 20 практически здоровых детей.

К моменту выписки из стационара у всех реконвалесцентов происходила частичная санация ликвора. По результатам контрольной люмбальной пункции, плеоцитоз в ЦСЖ был в интервале « $10 < a \leq 100$  кл/мкл», а белок - «0,001 - 0,52 г/л». Показатели состава ЦСЖ соответствовали действующим стандартам ведения больных ЭВМ и критериям выписки пациентов из стационара - удовлетворительное общее состояние и плеоцитоз менее 100 кл/мкл.

Реконвалесценты были разделены на две подгруппы в зависимости от плеоцитоза, выявляемого в ликворе в остром периоде заболевания. В первую подгруппу вошли 14 человек, у которых плеоцитоз в разгар болезни не превышал 100 кл/мкл и находился в интервале « $10 < a \leq 100$  кл/мкл» ( $28,29 \pm 4,9$  кл/мкл), а белок - «0,05 - 0,32 г/л» ( $0,17 \pm 0,02$  г/л). Вторую подгруппу составили 21 пациент с плеоцитозом « $101 < a \leq 579$  кл/мкл» ( $287,0 \pm 25,67$  кл/мкл) и белком «0,07 - 0,52 г/л» ( $0,26 \pm 0,03$  г/л). Обе подгруппы были валидными по полу - преобладали мальчики (удельный вес девочек составил  $14,29 \pm 9,35\%$  и  $23,81 \pm 9,29\%$ ), возрасту ( $11,43 \pm 0,28$  лет и  $11,43 \pm 0,24$  лет), тяжести течения заболевания (ЭВМ средней степени тяжести), продолжительности лихорадочного периода ( $4,79 \pm 0,54$  суток и  $3,71 \pm 0,29$  суток), продолжительности сохранения менингеальных симптомов ( $4,07 \pm 0,18$  суток и  $4,09 \pm 0,38$  суток), основным показателям гемограммы - содержанию лейкоцитов в периферической крови [ $(6,02 \pm 0,54) \times 10^9$ /л и  $(6,55 \pm 0,42) \times 10^9$ /л] и СОЭ ( $13,71 \pm 2,36$  мм/ч и  $12,29 \pm 1,4$  мм/ч), выраженности клинических проявлений заболевания

(2,68±0,35 баллов и 3,0±0,37 баллов) и частоте выявления вегетативных расстройств к моменту выписки из стационара (64,29±12,81% и 76,19±9,29%).

Статистически значимые различия у реконвалесцентов подгрупп сравнения обнаруживались по таким показателям, как «содержание клеток в ЦСЖ» (28,29±4,9 кл/мкл и 287,0±25,67 кл/мкл;  $p < 0,001$ ) и «содержание белка в ЦСЖ» (0,17±0,02 г/л и 0,26±0,03 г/л,  $p < 0,01$ ) к моменту выписки из стационара, а также «выраженность клинических проявлений заболевания в разгар болезни» (8,93±0,18 баллов и 11,43±0,15 баллов,  $p < 0,001$ ). Значительное статистически значимое различие по последнему показателю обусловлено тем, что он является интегративным; включает такие составляющие, как общее состояние пациента, выраженность общемозговых симптомов, выраженность менингеальных симптомов, плеоцитоз в ЦСЖ, белок в ЦСЖ. Его значения в первой подгруппе варьировали от 6 до 11 баллов, во второй подгруппе - от 9 до 12 баллов (таблица 15).

Таблица 15 - Основные характеристики сравниваемых подгрупп реконвалесцентов энтеровирусного менингита

Показатели	Подгруппы		p
	1(n=14)	2(n=21)	
Пол женский, %	14,29±9,35	23,81±9,29	> 0,05
Возраст, лет	11,43±0,28	11,43±0,24	> 0,05
Тяжесть течения заболевания, баллы	2,0±0	2,0±0	> 0,05
Выраженность клинических проявлений в разгар болезни, баллы	8,93±0,18	11,43±0,15	< 0,001*
Выраженность клинических проявлений при выписке, баллы	2,68±0,35	3,0±0,37	> 0,05
Продолжительность лихорадочного периода, сутки	4,79±0,54	3,71±0,29	> 0,05
Продолжительность выявления менингеальных симптомов, сутки	4,07±0,18	4,9±0,38	> 0,05
Содержание клеток в ЦСЖ, кл/мкл	28,29±4,9	287,0±25,67	< 0,001*
Содержание белка в ЦСЖ, г/л	0,17±0,02	0,26±0,03	< 0,001*
Содержание лейкоцитов в периферической крови, 10 <sup>9</sup> /л	6,02±0,41	6,55±0,42	> 0,05
СОЭ, мм/ч	13,71±2,36	12,29±1,4	> 0,05
Частота вегетативных расстройств, %	64,29±12,81	76,19±9,29	> 0,05

Примечание - Различия достоверны ( $p < 0,001$ ): \* - между 1 и 2

Таким образом, представленные выше основные характеристики подтверждают правильность формирования подгрупп сравнения и репрезентативность информации.

Контрольная группа из 20 детей была валидна обеим подгруппам реконвалесцентов среднетяжелого ЭВМ по полу, возрасту, особенностям акушерского анамнеза (отягощен) и проявлениям СНДСТ.

Оценка высших психических функций - памяти, внимания, процессов утомляемости в группах пациентов, - выполнялась с помощью общепринятых стандартных методик - тестов А.Р. Лурия и Б. Бурдона.

У всех обследованных реконвалесцентов при проведении тестирования обнаруживались легкая отвлекаемость, рассеянность внимания, неусидчивость. Они часто забывали инструкции, а во время выполнения задания останавливались и переспрашивали. Все это отрицательно сказывалось на темпе работы и снижало ее качество.

В таблице 16 представлены результаты исследования оперативной и долговременной вербальной памяти (методика А.Р. Лурия).

Обнаружено, что у реконвалесцентов в подгруппах сравнения показатели первого и последнего воспроизведения слов на всех этапах тестирования статистически значимо не отличались между собой и от таковых в контрольной группе. Показатель «Отсроченное воспроизведение слов» к моменту выписки пациентов из стационара было достоверно хуже, чем в группе контроля:  $6,93 \pm 0,18$  слов,  $5,95 \pm 0,24$  слов и  $8,1 \pm 0,14$  слов, соответственно ( $p < 0,05 - 0,001$ ). При этом показатели отсроченного тестирования во второй подгруппе были хуже, чем в первой ( $p < 0,05$ ). Проспективное исследование обнаружило, что среднестатистические показатели у реконвалесцентов спустя один месяц, один и два года были ниже, чем в контрольной группе. Однако достоверное снижение показателей оперативной памяти имело место только в период ранней реконвалесценции.

Исследование активного внимания, его переключаемости и истощаемости проводили посредством корректурной пробы Бурдона. Она позволяет определить колебания внимания, наличие утомляемости, реакцию на однообразные раздражители.

Таблица 16 - Результаты тестирования памяти методом А.Р. Лурия у реконвалесцентов энтеровирусного менингита

Воспроизведение, число слов	Визиты после перенесенного заболевания								3 группа (контроль) (n=20)
	При выписке из стационара		Через 1 месяц		Через 1 год		Через 2 года		
	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	
Первое	6,07±0,29	5,76±0,19	6,71±0,26	6,81±0,15	5,86±0,39	6,33±0,43	6,0±0,22	6,25±0,36	7,95±0,13
Последнее	7,86±0,28	7,29±0,31	7,79±0,22	8,05±0,18	7,71±0,23	7,67±0,29	7,86±0,28	8,17±0,24	9,1±0,08
Отсроченное	6,93±0,18*°	5,95±0,24*"	7,07±0,22	7,38±0,2	6,71±0,34	6,75±0,26	7,43±0,25	7,75±0,14	8,1±0,14°"

Примечание - Различия достоверны (p< 0,05 - 0,001): \* - между 1 и 2, ° - между 1 и 3, " - между 2 и 3



Результаты исследования внимания представлены в таблице 17. У реконвалесцентов из обеих подгрупп наихудшие показатели также обнаруживались при выписке из стационара. Достоверные различия между подгруппами сравнения и с контрольной группой получены по следующим показателям: «Количество просмотренных знаков» ( $568,64 \pm 22,06$  -  $449,38 \pm 23,86$  -  $670,5 \pm 21,71$  знаков); «Темп выполнения 1-го фрагмента» ( $3,16 \pm 0,08$  -  $2,6 \pm 0,17$  -  $3,68 \pm 0,14$  буквы/с); «Темп выполнения 2-го фрагмента» ( $3,16 \pm 0,14$  -  $2,52 \pm 0,13$  -  $3,94 \pm 0,19$  буквы/с); «Темп выполнения 3-го фрагмента» ( $3,25 \pm 0,19$  -  $2,4 \pm 0,11$  -  $3,53 \pm 0,18$  буквы/с); «Концентрация внимания» ( $37,53 \pm 6,82$  -  $20,74 \pm 2,24$  -  $37,09 \pm 4,33$  баллов); «Шкальная характеристика внимания» ( $6,57 \pm 0,53$  -  $5,0 \pm 0,52$  -  $7,4 \pm 0,52$ ).

Спустя один месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов результаты тестирования оставались ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$  -  $0,001$ ) по таким показателям, как «Темп выполнения 1-го фрагмента» ( $2,87 \pm 0,12$  -  $3,19 \pm 0,07$  -  $3,68 \pm 0,14$  буквы/с) и «Темп выполнения 2-го фрагмента» ( $3,28 \pm 0,1$  -  $3,04 \pm 0,06$  -  $3,94 \pm 0,19$  буквы/с). При этом получены достоверные различия и при сравнении подгрупп между собой.

Таким образом, результаты тестирования свидетельствовали о том, что когнитивные нарушения у детей обнаруживались преимущественно в ранние сроки реконвалесценции ЭВМ - при выписке из стационара и спустя один месяц после перенесенного заболевания. Когнитивная дисфункция оказалась более выраженной у пациентов с высоким плеоцитозом в СМЖ - более 100 кл/мкл. Поэтому плеоцитоз в ликворе « $101 < a \leq 500$  кл/мкл» можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного исхода даже среднетяжелого ЭВМ.

Характеристика устойчивости внимания в подгруппах сравнения представлена в таблице 17.

Ни в подгруппах сравнения, ни в контрольной группе у пациентов не регистрировалась устойчивость внимания выше среднего.

Таблица 17 - Характеристика устойчивости внимания у пациентов подгрупп сравнения

Показатели устойчивости внимания	Визиты после перенесенного заболевания								3 группа (контроль) (n=20)
	При выписке из стационара		Через 1 месяц		Через 1 год		Через 2 года		
	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	1 подгруппа (n=14)	2 подгруппа (n=21)	
Низкая, %	14,28±9,7*	47,62±11,17*"	-	14,29±7,83	-	9,33±6,5	-	-	15,0±11,18"
Ниже среднего, %	50,0±13,87	33,33±10,54	50,0±13,87	52,38±11,17	42,86±13,73	52,34±11,17	28,57±12,53	33,33±10,54	35,0±10,67
Средняя, %	35,72±13,29	19,05±8,75"	50,0±13,87	33,33±10,54	57,14±13,73	38,33±10,87	71,43±12,53	66,67±10,54	50,0±11,18"
Выше среднего, %	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание - Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* - между 1 и 2, ° - между 1 и 3, " – между 2 и 3

У пациентов первой подгруппы при выписке из стационара низкая устойчивость внимания регистрировалась с такой же частотой, как и в контрольной группе. В то же время во второй подгруппе низкая устойчивость внимания преобладала ( $47,62 \pm 11,17\%$ ), а средняя устойчивость внимания выявлялась только в  $19,05\%$  случаев. Показатели имели статистически значимые отличия с таковыми в первой подгруппе и контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Проспективное исследование выявило положительную динамику - к концу второго года наблюдения низкие показатели устойчивости внимания у реконвалесцентов второй подгруппы не регистрировались.

Выявлена средняя отрицательная связь между точностью выполнения теста Бурдона, шкальной характеристикой внимания и преморбидным фоном пациентов ( $p = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Это объясняет обнаружение у всех обследованных детей при проведении тестирования таких нарушений, как отвлекаемость, рассеянность внимания, неусидчивость, влияющих на темп и качество выполняемой работы, что могло быть обусловлено перинатальным поражением головного мозга.

Таким образом, у детей в периоде ранней реконвалесценции среднетяжелого ЭВМ обнаружено достоверное снижение показателей оперативной памяти и внимания, преобладавшие в группе лиц, у которых плеоцитоз в ЦСЖ в остром периоде заболевания превышал  $100$  кл/мкл.

Полученные нами данные подтверждают необходимость проведения  $100\%$  диспансеризации реконвалесцентов ЭВМ, независимо от тяжести его течения, с целью своевременного выявления и коррекции имеющихся когнитивных нарушений, и обосновывают назначение пациентам щадящего режима труда и отдыха, а также нейропротективной фармакотерапии.

### **3.5. Нейроиммунные показатели у детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита**

Проведено исследование содержания маркеров повреждения мозговой ткани - белка S100 и NSEу детей изобследованных подгрупп - реконвалесцентов с плеоцитозом в ЦСЖ менее  $100$  кл/мкл ( $14$  человек), с плеоцитозом в ЦСЖ более

100 кл/мкл (21 человек) и группы сравнения (20 человек). Соблюдена валидность по полу, возрасту, анамнезу жизни (отягощенный акушерский анамнез) и проявлениям СНДСТ.

Обследование проводилось четырехкратно - в остром периоде, после выписки из стационара - через один месяц, в периоде ранней реконвалесценции, через один и через два года (в периоде поздней реконвалесценции).

Сведения о содержании белка S100 и NSE в сыворотках крови пациентов представлены в таблице 18.

В норме уровень NSE в сыворотке крови находится в диапазоне от 3 до 12,5 (13) нг/мл. На протяжении всего периода наблюдения среднестатистические показатели в подгруппах сравнения значимо не отличались. Однако у ряда пациентов (28,57% случаев) в остром периоде индивидуальные показатели находились в пределах «13,777 - 31,714 нг/мл», то есть превышали референтные значения. В последующем индивидуальные показатели имели тенденцию к снижению, однако даже спустя два года удельный вес пациентов с повышенным содержанием NSE (от 13,689 до 18,297 нг/мл) достигал 25%.

Содержание белка S100 на всех этапах наблюдения было высоким. Среднестатистические показатели в подгруппах сравнения превышали таковые в контрольной группе в два и более раз ( $p < 0,001$ ). Максимальные значения были получены через один месяц после выписки пациентов из стационара -  $279,82 \pm 23,76$  нг/л в первой подгруппе и  $268,44 \pm 16,97$  нг/л - во второй подгруппе. Значимых различий в подгруппах пациентов с высоким и низким плеоцитозом в ЦСЖ получено не было. Спустя год отмечена тенденция к снижению содержания белка S100 в периферической крови пациентов (до  $219,07 \pm 30,44$  нг/л и  $222,77 \pm 28,59$  нг/л, соответственно). Однако даже спустя два года после перенесенного ЭВМ показатели в подгруппах сравнения были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $149,17 \pm 24,4$  нг/л и  $181,73 \pm 27,64$  нг/л против  $100,72 \pm 2,69$  нг/л).

Таблица 18 - Содержание нейроспецифических белков у детей - реконвалесцентов энтеровирусного менингита

Показатель	Визиты после перенесенного заболевания								3 группа (контроль) (n=20)
	При выписке из стационара		Через 1 месяц		Через 1 год		Через 2 года		
	1 под-группа (n=14)	2 под-группа (n=21)	1 под-группа (n=14)	2 под-группа (n=21)	1 под-группа (n=14)	2 под-группа (n=21)	1 под-группа (n=14)	2 под-группа (n=21)	
Содержание NSE, мкг/л	11,53 ±1,19	10,84 ±0,96	9,85±0,48	9,18±0,41	13,49 ±0,62	14,46 ±0,87	10,86 ±1,37	10,97 ±1,12	11,87±0,44
Содержание белка S100, нг/л	225,67 ±25,28°	255,44 ±21,97"	279,82 ±23,76°	268,44 ±16,97"	219,07 ±30,44°	222,77 ±28,59"	149,17 ±24,4°	181,73 ±27,64"	100,72±2,69°"

Примечание - Различия достоверны (p< 0,001): ° - между 1 и 3, " – между 2 и 3

Следует отметить и такую особенность. У большинства реконвалесцентов (94,29%) индивидуальный показатель белка S100 превышал референтные значения (до 90 нг/л). В контрольной группе также имелась тенденция к увеличению уровня содержания белка S100, которая обнаруживалась в 75% случаев.

Обнаружена прямая средняя корреляционная связь между уровнем NSE и белка S100 в кровиреконвалесцентов ЭВМ через один год ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и через два года ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) после перенесенного заболевания.

Проведен корреляционный анализ на предмет связи уровня нейроспецифических белков с особенностями (тяжестью) акушерского анамнеза и вегетативного тонуса реконвалесцентов ЭВМ. По первому признаку корреляционная связь отсутствовала. Что касается второго признака, то в периоде поздней реконвалесценции была выявлена прямая средняя корреляционная связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем NSE (через один год  $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ; через два года  $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), а также корреляционная связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 - прямая сильная ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ) через один год и прямая средняя ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) - через два года.

Ранее была изучена роль белка S100 в формировании когнитивных функций, молекулярных процессов памяти и интегративной деятельности НС [154].

С целью уточнения влияния содержания белка S100 на память реконвалесцентов ЭВМ проведен корреляционный анализ связи его уровня с вербальной памятью. Установлено наличие средней положительной связи между содержанием белка S100 и объемом долгосрочной вербальной памяти в периоде ранней реконвалесценции ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) и слабой положительной связи - спустя один год ( $r = 0,159$ ;  $p > 0,05$ ). Выявлена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем белка S100 при первом воспроизведении через два года после перенесенной нейроинфекции ( $r = - 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружена средняя отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем NSE при первом и последнем воспроизведениях через один год ( $r = - 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) и через два года ( $r = - 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) после ЭВМ.

Корреляционных связей между показателями концентрации и устойчивости внимания, и уровнем нейроспецифических белков не обнаружено.

Выявлена средняя отрицательная связь между точностью выполнения теста Бурдона, шкальной характеристикой внимания и преморбидным фоном пациентов ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, нами установлено, что в сыворотке крови реконвалесцентов ЭВМ, по сравнению с контрольной группой, отмечается достоверное увеличение содержания белка S100 при референтных значениях уровня NSE. Выявлена прямая средняя корреляционная связь между уровнем NSE и белка S100 в крови подростков через один год ( $r = 0,54$ ) и через два года ( $r = 0,57$ ) после перенесенного ЭВМ. Также обнаружена корреляционная связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 - прямая сильная ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ) через один год и прямая средняя ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) - через два года. В периоде поздней реконвалесценции (через два года после перенесенного ЭВМ) обнаружена прямая средняя корреляционная связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем NSE ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), а также прямая корреляционная связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 - сильная через один год ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ) и средняя - через два года ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

Период нейроиммунной реабилитации у реконвалесцентов ЭВМ продолжается не менее двух лет, а, возможно, и более, после перенесенной нейроинфекции. Это подтверждают повышенный уровень белка S100 в периферической крови пациентов, наличие у них жалоб астеновегетативного характера, изменения вегетативного тонуса и когнитивного статуса.

#### ГЛАВА 4. ПОДХОДЫ К ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА

Согласно принятой в Российской Федерации Концепции развития здравоохранения до 2020 г., а также внедрении на территории страны Порядков организации медицинской реабилитации (Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. №1705н), все более актуальной становится организация медицинской реабилитации детей с последствиями инфекционных заболеваний.

По мнению Е.В. Прониной (2014), И.Г. Самойловой (2017), качественное обеспечение реабилитационных мероприятий возможно только при создании мультидисциплинарных бригад и разработке индивидуальных программ реабилитации детей с учетом объективной оценки реабилитационного потенциала [48, 115].

Результаты проведенного нами тестирования свидетельствуют достоверном снижении показателей оперативной памяти и внимания у детей в периоде ранней реконвалесценции среднетяжелого ЭВМ - при выписке из стационара и спустя один месяц после перенесенного заболевания. Эти нарушения преобладали у лиц с плеоцитозом в ЦСЖ, превышавшим 100 кл/мкл. Поэтому плеоцитоз в ликворе « $101 < a \leq 500$  кл/мкл» и более можно рассматривать как предиктор неблагоприятного исхода даже среднетяжелого СВМ.

Таким образом, необходимость диспансеризации всех реконвалесцентов ЭВМ, независимо от тяжести его течения, не вызывает сомнения. Цель диспансеризации - своевременное выявление и коррекция имеющихся астеновегетативных нарушений и когнитивных расстройств. Детям с высоким плеоцитозом в ЦСЖ в разгар болезни (более 100 кл/мкл) патогенетически и клинически обосновано назначение щадящего режима труда и отдыха, а также использование нейропротективной фармакотерапии.

Под синдром вегетативной дисфункции / дистонии подразумевают комплекс вегетативных расстройств, как правило, вторичных. Помимо наследствен-



но-конституциональных факторов, СВД может быть обусловлен органическими поражениями ЦНС, соматическими (в т.ч. эндокринными) заболеваниями, возрастными перестройками (пубертатный период), а также стрессами, переутомлением и неврозами. Главную роль в регуляции вегетативного гомеостаза играет лимбико-ретикулярный комплекс. Вегетативные реакции тесно связаны с эмоциями и мотивациями, что обеспечивается нейромедиаторными механизмами. Поэтому в лечении СВД традиционно используют как вегетотропные препараты, так и ноотропы, а также анксиолитики. В детской практике при лечении пациентов с СВД предпочтение отдается монотерапии комбинированными препаратами (с поливалентным действием) [9].

Препарат релиз-активных антител «Тенотен детский» (англ. *release* - освобождение, выпуск) содержит сверхмалые дозы антител к мозгоспецифическому белку S100, который экспрессируется и секретируется преимущественно клетками микроглии и астроцитами. Эти антитела проникают через ГЭБ и модулируют функциональную активность белка S100. Препарат используется при лечении всех типов вегетативных расстройств у детей и подростков. Помимо выраженного вегетостабилизирующего действия, он оказывает ноотропный, анксиолитический и нейропротекторный эффекты [60].

Мы приняли во внимание ряд важных особенностей детей - рековалесцентов среднетяжелого ЭВМ. Во-первых, отягощенный преморбидный фон (перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза с корково-подкорково-стволовой дисрегуляцией и / или синдромом НДСТ). Во-вторых, и в-третьих, исход ЭВМ в СВД симпато-адреналовой направленности и негрубые когнитивные нарушения. В-четвертых, нейроиммунные особенности периодов ранней и поздней реконвалесценции. В-пятых, пребывание рековалесцентов в возрасте интенсивного формирования префронтальной коры. Все это обосновало необходимость использования для коррекции когнитивной дисфункции и нарушений вегетативного тонуса у обследованной группы детей препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100.

Проведено динамическое клинико-лабораторное наблюдение за 16 пациентами со среднетяжелым ЭВМ, у которых плеоцитоз в ЦСЖ в разгар болезни превышал 100 кл/мкл (основная группа). Контрольная группа была сформирована из здоровых пациентов по принципу «копи-пар» - отсутствие значимых отличий по полу, возрасту на момент исследования и преморбидному фону (перинатальное поражение ЦНС, СНДСТ). В нее вошли дети, валидные основной группе по полу, возрасту и анамнезу жизни (из группы риска развития перинатальных поражений НС и СНДСТ), в отсутствие указаний на воспалительные и травматические поражения НС и обострения хронических соматических заболеваний. Эти пациенты проходили плановое обследование и лечение в стационарах г. Хабаровска и на момент исследования не предъявляли соматических жалоб активно и при целенаправленном расспросе.

Всего обследовано 32 ребенка, в том числе 10 девочек (31,25%) и 22 мальчика (68,75%). Возраст детей на момент обследования достигал 11-15 лет (в основной группе  $M = 13,19 \pm 1,28$  лет; в группе контроля  $M = 14,25 \pm 1,66$  лет). Всем реконвалесцентам ЭВМ после выписки их из стационара (с четвертой недели болезни), был назначен препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении двух месяцев.

Информация о содержании нейроспецифических белков в биологических средах пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 19. Результаты тестирования памяти методом А.Р. Лурия и внимания методом Б. Бурдона в группах сравнения представлены в таблицах 20 и 21.

В связи с небольшой выборкой пациентов ( $n < 20$ ) и значительным индивидуальным разбросом показателей, достоверных различий в группах сравнения получено не было. Однако обнаружен ряд особенностей среднестатистических показателей содержания белка S100. Во-первых, то, что в контрольной группе показатель был выше среднестатистической нормы - 90 нг/л. Во-вторых, что в острейшем периоде заболевания содержание белка S100 в ЦСЖ был выше, чем в сыворотке крови. В-третьих, нарастание содержания белка S100 в течение трех месяцев.

Таблица 19 - Содержание нейроспецифических белков в биологических средах пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Группы наблюдения			
	основная			контрольная (4), n= 16
	сроки наблюдения			
	2-3 сутки болезни, ЦСЖ (1), n= 16	2-3 сутки болез- ни, кровь (2), n= 16	13-14 неделя бо- лезни, кровь (3), n= 12	
Содержа- ние белка S100, нг/л	283,93±97,49	254,87±95,89	286,02±115,6	
Содержа- ниеNSE, мкг/л	12,08±4,33	8,79±3,92	9,42±2,73	10,34±1,74

Примечание - Достоверных различий между 2 и 3, 2 и 4, 3 и 4 не получено (p> 0,05)

Таблица 20 - Результаты тестирования памяти (метод А.Р. Лурия) и внима-  
ния (метод Б. Бурдона) пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Группы сравнения		
	основная		контрольная (3), n= 16
	сроки наблюдения		
	исходно (4 неделя болезни) - 1, n= 16	13-14 неделя болезни (2), n = 12	
Воспроизведение, число слов: первое	6,1±0,96	6,83±1,19	
последнее	7,94±1,48	7,83±1,53	9,0±0,43
отсроченное	6,38±1,15	7,17±1,75	8,17±0,83
Точность выполнения, %	79,15±8,54	79,97±8,95	82,1±9,77
Концентрация внимания, баллы	21,53±17,81	37,56±24,28	45,7±30,91
Устойчивость внимания, баллы	15,31±6,04	20,83±7,36	24,17±8,22
Шкальная оценка, баллы	6,48±2,23	7,25±2,99	8,17±3,04

Примечание - Достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 не получено (p> 0,05)

Изучение устойчивости внимания обнаружило следующее (таблица 21).

Таблица 21 -Характеристика устойчивости внимания в баллах у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Группы сравнения		
	основная		контрольная (3), n= 16
	сроки наблюдения		
исходно (4 неделя болезни) 1, n= 16	13-14 неделя болезни (2), n = 12		
Низкая устойчивость внимания ( $3 < a \leq 7$ баллов), %	10 / $62,5 \pm 12,5^*$	5 / $41,66 \pm 14,86$	3 / $25,0 \pm 13,06^*$
Средняя устойчивость внимания ( $8 < a \leq 11$ баллов), %	6 / $37,5 \pm 12,5^*$	7 / $58,34 \pm 14,86$	9 / $75,0 \pm 13,06^*$
Устойчивость внимания выше среднего ( $12 < a \leq$ 15 баллов), %	-	-	-

Примечание - Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* - между 1 и 3

Пациентов с устойчивостью внимания выше среднего в группах сравнения обнаружено не было. Контрольная группа была представлена детьми с преимущественно средней устойчивостью внимания ( $75,0\%$ ;  $p < 0,05$ ).

К моменту выписки из стационара в основной группе преобладала низкая устойчивость внимания ( $62,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). После двухмесячного курса лечения препаратом релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 в основной группе показатели улучшились: средняя устойчивость внимания регистрировалась 1,6 раза чаще, а среднестатистические показатели достоверно не различались с таковыми в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

В качестве иллюстрации приводим наблюдения.

Пациент К., 12 лет. Диагноз: «A87.0 Энтеровирусный менингит среднетяжелого течения».

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, ОРВИ - в третьем триместре, диагностированной задержкой внутриутробного развития; первых нормальных срочных родов. Состоял на диспансерном учете до двух лет с диагнозом: «Последствия перинаталь-

ного поражения нервной системы. Синдромы: гипертензионный, нейромышечных нарушений, задержка речевого развития». В дальнейшем у невролога не наблюдался. Состоит на диспансерном учете у педиатра и кардиолога в связи с СНДСТ, в 2005 году был оперирован по поводу дефекта межпредсердной перегородки. Привит по возрасту.

Выраженность симптомов ЭВМ - 13 баллов. Риск неблагоприятного исхода заболевания - 7 баллов.

В ЦСЖ на вторые сутки заболевания: белок - 0,07 г/л; лимфоцитарный плеоцитоз - 294 кл/мкл (лимфоцитов - 288, нейтрофилов - 6). В ЦСЖ на 17 сутки болезни: белок - 0,033 г/л, цитоз - 1 кл/мкл. ЭКГ - ритм синусовый, брадиаритмия 52-66 уд/мин, ЭОС смещена вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, преобладание потенциалов правого желудочка.

Нейроиммунные показатели (вторые сутки болезни): ЦСЖ - белок S100 - 461,979 нг/л, NSE - 17,295 мкг/л; кровь - белок S100 - 454,754 нг/л, NSE - 16,378 мкг/л.

Проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, противовирусной и иммуностимулирующей терапии (меглюмина акридонацетат), диуретиков (ацетазоламид), микроэлементов (магния и калия аспарагинат), ноотропов. Нормализация температуры тела и общего состояния - на третьи сутки; регресс общемозговых и менингеальных симптомов - на пятые сутки заболевания.

Ребенок к моменту выписки из стационара активно жалоб не предъявлял. В крови содержание белка S100 - 410,959 нг/л, NSE- 11,828 мкг/л.

Когнитивный статус в остром периоде заболевания свидетельствовал об ослабленном внимании и высокой утомляемости. Проба А.Р. Лурия - воспроизведение слов: первое - 5, последнее - 7, отсроченное - 6. Проба Б. Бурдона - точность выполнения - 79,1%; концентрация внимания - 35,3 балла; устойчивость внимания - 22 балла; шкальная оценка - 6 баллов (устойчивость внимания низкая).

В динамике, после приема препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 ребенок и его родители жалоб не предъявляли.

Со слов родителей, в течение первой недели после выписки из стационара жаловался на утомляемость после школьных занятий и периодическую головную боль, исчезающие после кратковременного сна.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе - очаговая микросимптоматика (асимметрия носогубных складок, негрубая мышечная гипотония, оживление коленных и ахилловых рефлексов, двусторонние аддукторные феномены), вегетативная дисфункция (акроцианоз, акрогипергидроз, акрогипотермия, дермографизм - красный, разлитой, нестойкий).

Не смотря на высокий уровень белка S100 (354,395 нг/л), когнитивные функции пациента улучшились.

Проба А.Р. Лурия - воспроизведение слов: первое - 7, последнее - 9, отсроченное - 7. Проба Б. Бурдона - точность выполнения - 82,9%; концентрация внимания - 37,2 балла; устойчивость внимания - 27 баллов; шкальная оценка - 7 баллов (устойчивость внимания средняя).

Второе наблюдение («копи-пара»). Пациент Ж., 12 лет, поступил в урологическое отделение на плановое оперативное лечение в связи с фимозом.

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, оценкой по шкале Апгар 7-9 баллов; первых нормальных срочных родов. Состоял на диспансерном учете до двух лет с диагнозом: «Последствия перинатального поражения нервной системы. Синдром нейромышечной дистонии, задержка речевого развития». Состоит на диспансерном учете у уролога в связи с фимозом. Привит по возрасту.

Оценка рисков неблагоприятного исхода заболеваний - 7 баллов. На момент осмотра острых заболеваний не имел, в течение последнего месяца травм, операций, медикаментозной терапии не получал. Препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 не принимал.

Общее состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе - рассеянная очаговая микросимптоматика (легкая асимметрия носогубных складок, мышечная гипотония, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, двусторонние патологические кистевых знаков). Вегетативно лабилен - акроциа-

ноз, акрогипергидроз; дермографизм красный, нестойкий, разлитой. Общеклинический минимум в пределах референтных значений. Нейроиммунные показатели: в крови содержание белка S100 - 99,778 нг/л, NSE - 12,389 мкг/л.

Количество воспроизведенных в тесте А.Р. Лурия слов соответствует норме (7 слов при первом, 9 слов - при последнем и 8 слов - при отсроченном воспроизведении), кривая запоминания имела нормальную форму. Количество просмотренных знаков в тесте Б. Бурдона - 570; точность выполнения задания - 83,8%; концентрация внимания - 37,8 балла; устойчивость внимания - 27 баллов; шкальная оценка - 7 баллов (устойчивость внимания средняя).

Третье наблюдение. Пациент З., 12 лет. Диагноз: «А87.0 Энттеровирусный менингит среднетяжелого течения».

Ребенок от четвертой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре; вторых нормальных срочных родов. Состоит на диспансерном учете у педиатра - пациент из группы часто и длительно болеющих детей. До двух лет состоял на диспансерном учете у невролога с диагнозом: «Последствия перинатального поражения нервной системы. Синдромы: гипертензионный, нейромышечных нарушений». Привит по возрасту.

Выраженность симптомов ЭВМ - 13 баллов. Риск неблагоприятного исхода заболевания - 7 баллов.

В ЦСЖ на вторые сутки заболевания: белок - 0,18 г/л; лимфоцитарный плеоцитоз - 267 кл/мкл (лимфоцитов - 259, нейтрофилов - 8). В ЦСЖ на 15 сутки болезни: белок - 0,1 г/л, цитоз - 3 кл/мкл.

Нейроиммунные показатели (вторые сутки болезни): кровь - белок S100 - 316,622 нг/л, NSE - 10,547 мкг/л.

Проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, иммуностимулирующей терапии (меглюмина акридоацетат), диуретиков (ацетазоламид), микроэлементов (магния и калия аспарагинат), ноотропов. Нормализация температуры тела и общего состояния - на третьи сутки; регресс общемозговых и менингеальных симптомов - на четвертые сутки заболевания.

Ребенок к моменту выписки из стационара активно жалоб не предъявлял. В крови содержание белка S100 - 323,138 нг/л, NSE – 12,517 мкг/л. В когнитивном статусе - внимание ослаблено, утомляемость высокая. Проба А.Р. Лурия - воспроизведение слов: первое - 5, последнее - 7, отсроченное - 6. Проба Б. Бурдона - точность выполнения - 77,8%; концентрация внимания - 35,9 балла; устойчивость внимания - 22 балла; шкальная оценка - 6 баллов (устойчивость внимания низкая).

Ребенку рекомендован прием препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 на протяжении двух месяцев. Врачебные рекомендации выполнены не были. В дальнейшем другую терапию не получал.

При контрольном осмотре (13-14 неделя болезни) жаловался на периодические головные боли «на погоду». Со слов матери, подросток после выписки из стационара стал «раздражительным», «быстро уставал», иногда «был рассеянным»; жаловался на головные боли; память ухудшилась - оценки снизились.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе - очаговая микросимптоматика (асимметрия носогубных складок, губной рефлекс; мышечный тонус снижен, рефлексy равномерно оживлены, двусторонние аддукторные феномены), вегетативная дисфункция (акроцианоз, акрогипергидроз, акрогипотермия, дермографизм - красный, разлитой, стойкий).

Уровень белка S100 в крови - высокий (303,62 нг/л), когнитивные функции пациента изменились незначительно. Проба А.Р. Лурия - воспроизведение слов: первое - 6, последнее - 8, отсроченное - 6. Проба Б. Бурдона - точность выполнения - 79,1%; концентрация внимания - 36,2 балла; устойчивость внимания - 24 балла; шкальная оценка - 7 баллов (устойчивость внимания низкая).

Для наглядности результаты нейроиммунного и когнитивного обследований трех пациентов представлены в таблице 22.

Полученные данные свидетельствуют, что к моменту выписки из стационара исходные показатели нейроспецифических белков, тестирования памяти и внимания в «копи-паре» были близки, но хуже, чем в контрольной группе.



Таблица 22 -Показатели нейроспецифических белков, тестирования памяти и внимания у пациентов из «копи-пары» и контрольной группы

Показатель	Пациенты						Ж. (кон- трольная группа)
	К. (получал препарат)			З. (не получал препарат)			
	сроки наблюдения						
	3 сутки болезни	исходно (4 неделя болезни)	13-14 неделя болезни	3 сутки бо- лезни	исходно (4 неделя болезни)	13-14 неделя болезни	
1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	мужской			мужской			мужской
Возраст, лет	12			12			12
Риск неблагоприятного исхода заболеваний, баллы	7			7			7
Клинические проявления СВМ, баллы	13			13			-
Активные жалобы на состояние НС	обусловленные СВМ	нет	нет	обусловленные СВМ	нет	есть	нет
Жалобы родителей на состояние НС	обусловленные СВМ	есть	нет	обусловленные СВМ	нет	есть	нет
Содержание белка S100, нг/л							
ЦСЖ	461,979	-	-	-	-	-	-
Кровь	454,754	410,959	354,395	316,622	323,138	303,622	99,778
Содержание NSE, мкг/л							
ЦСЖ	17,295	-	-	-	-	-	-
Кровь	16,378	11,828	10,401	10,547	12,517	11,367	12,389
Воспроизведение, число слов:							
первое	-	5	7	-	5	6	7
последнее	-	7	9	-	7	8	9
отсроченное	-	6	7	-	6	6	8
Точность выполнения, %	-	79,1	82,9		77,8	79,1	83,8
Концентрация внимания, баллы	-	35,3	37,2	-	35,9	36,2	37,8
Устойчивость внимания, баллы	-	22	27	-	22	24	27
Шкальная оценка, баллы	-	6	7	-	6	6	7
Устойчивость внимания	-	низкая	средняя	-	низкая	низкая	средняя

Через два месяца показатели когнитивных функций у пациента, принимавшего препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100

улучшились и мало отличались от «контрольных». Подросток, не получавший препарат, жаловался на метеозависимые головные боли, его успеваемость в школе снизилась. Несмотря на то, что содержание белка S100 в его крови было ниже, чем у первого реконвалесцента (303,622 нг/л и 354,395 нг/л соответственно), результаты когнитивного тестирования не претерпели значительных изменений, а устойчивость внимания оставалась низкой.

Таким образом, препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 эффективен не только в лечении вегетативных расстройств. В описанных выше исследованиях и приведенных примерах продемонстрирована способность препарата восстанавливать когнитивные функции у детей - реконвалесцентов ЭВМ путем оптимизации концентрации внимания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энтеровирусные инфекции имеют важную медико-социальную значимость для населения многих стран мира ввиду своей распространенности, отсутствия мер специфической профилактики и поражением преимущественно детей. В Хабаровском крае показатели заболеваемости в отдельные годы превышают средние по России, имеется четкая сезонность - с пиком в конце лета (до 80% случаев), а среди клинических форм преобладает менингит [108].

Несмотря на всестороннее изучение, некоторые вопросы патогенеза ЭВМ до настоящего времени остаются неизвестными.

В связи с избирательным поражением ЭВИ детского населения, которое в настоящее время в силу ряда причин нельзя назвать практически здоровым, важным становится вопрос ее воздействия на детей с отягощенным преморбидным фоном. Наиболее уязвимыми оказываются дети старших возрастных групп и подростки, несмотря на свой незначительный удельный вес (около 10%) в возрастной структуре больных ЭВМ. Это связано с особенностями подросткового возраста - период пубертатного кризиса и важных когнитивных изменений, влияющих на дальнейшее формирование личности. Поэтому именно дети и подростки с отягощенным преморбидным фоном, находящиеся в процессе роста, развития и функциональной неустойчивости регуляторных систем организма, могут оказаться наиболее чувствительными к воздействию энтеровирусов.

Основой наших исследований явилось положение о том, что возникновение, течение и исход инфекционного поражения НС в значительной степени определяется своеобразием преморбидного состояния человека.

Целью проведенных исследований явилось изучение ближайших и отдаленных исходов среднетяжелого ЭВМ у детей Хабаровского края и факторов, их модифицирующих.

Был определен круг задач, которые предстояло решить: 1) изучить клинические проявления острого периода и исходов в период ранней и поздней реконвалесценции у детей с ЭВМ среднетяжелого течения; 2) охарактеризовать вегета-

тивный тонус и когнитивные функции у пациентов - реконвалесцентов ЭВМ среднетяжелого течения в различные периоды заболевания в зависимости от плеоцитоза острого периода; 3) оценить содержание белка S100 и NSE в крови детей в острый период ЭВМ и период ранней и поздней реконвалесценции в зависимости от степени плеоцитоза в остром периоде заболевания; 4) провести корреляционный анализ между содержанием нейроспецифических белков (белок S100 и NSE), состоянием вегетативного тонуса и когнитивными нарушениями у реконвалесцентов ЭВМ; 5) оптимизировать методы медикаментозной коррекции вегетативного статуса и когнитивных нарушений у реконвалесцентов ЭВМ.

Проанализированы клинико-эпидемиологические данные 286 больных среднетяжелым ЭВМ, получавшими комплексное стационарное лечение в период с 2011 по 2016 годы; медицинская документация 20 пациентов из контрольной группы. Возраст пациентов составил 10 - 17 лет.

Изучали эффективность фармакопрепарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 в коррекции когнитивных расстройств у 16 детей в периоде ранней реконвалесценции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что современный ЭВМ у детей и подростков в Хабаровском крае характеризуется преимущественно среднетяжелым течением ( $92,31 \pm 1,58\%$ ), что в целом соответствовало результатам, полученным И.И. Протасеняв период с 1973 по 2008 гг. [110].

Изучение клинических особенностей в разных возрастных группах (младшие, средние и старшие школьники) показало, что у детей 10,1 – 14,0 лет поражение НС чаще проявлялось изолированным менингитом (76,57%) среднетяжелого течения (92,31% случаев), с непродолжительными лихорадочным периодом ( $3,84 \pm 2,21$  суток), умеренными общемозговыми ( $3,19 \pm 1,66$  суток) и менингеальными ( $4,17 \pm 2,16$  суток) симптомами, максимальным плеоцитозом в ЦСЖ - 579 кл/мкл.

Нами обнаружен ряд возрастных особенностей. Так, у детей 10,1 - 14,0 лет заболевание чаще дебютировало острым началом с лихорадкой и сопровождалось менингеальными симптомами. Менее характерными оказались лимфаденопатия

и такие нейровегетативные симптомы, как гиперемия лица, инъекция сосудов склер, тахикардия.

Полученные нами данные близки к результатам С.Н. Ешмолова (2013) и Е.В. Усачевой и соавт. (2014) по Ярославской области. Вместе с тем в ДВФО ЭВМ у детей старшего возраста протекает легче и с менее выраженными воспалительными изменениями в ЦСЖ, чем в Казахстане [35, 37]. Указанные особенности могли быть обусловлены штаммовыми различиями возбудителей, циркулирующих на разных территориях и в разные периоды изучения.

Критериями выписки из стационара, в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных ЭВМ, является общее удовлетворительное состояние пациента, регресс менингеальных симптомов, нормализация температуры тела и плеоцитоз в ЦСЖ менее 100 кл/мкл.

В исследованиях М.Б. Цукер показатель содержания белка в ЦСЖ больных ЭВМ, как правило, не превышал норму, в 15% случаев был незначительно увеличен, а в 20-25% - снижен. Санация ЦСЖ происходила постепенно, с 10-12 дня болезни, у большинства больных заканчивалась к концу третьей недели (на 20-21 день), реже - к 23-30 дню болезни [153]. По данным М.Н. Сорокиной и Н.В. Скрипченко, содержание белка у 62,1% пациентов было повышенным до  $0,7 \pm 0,08$  г/л, у 26,2% - низким, в остальных случаях оставалось нормальным. Санация ЦСЖ наступала преимущественно к 19-20 дню, и в редких случаях изменения сохранялись дольше - до четырех недель [131].

Результаты наших исследований свидетельствовали о том, что к 10-14 дню болезни полная санация ЦСЖ наблюдалась лишь в 17,1% случаев, нормальное содержание белка в ЦСЖ обнаружено у 44,7% больных ЭВМ, низкое - у 42,1% и повышенное - у 13,2%. Таким образом, у большинства детей и подростков (82,9% случаев) к моменту их выписки из стационара интратекальный воспалительный процесс не был полностью купирован.

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что все обследованные дети имели отягощенный акушерский анамнез. Церебральная симптоматика у реконвалесцентов ЭВМ и пациентов контрольной группы была представлена веге-

тативной (100% случаев), мозжечковой (89,71% и 80% соответственно) и пирамидной (63,23% и 60% соответственно) недостаточностью, расстройствами краиниальной иннервации (41,18% и 50% соответственно). Также у всех реконвалесцентов ЭВМ диагностировался СНДСТ (легкий - первой степени) и вегетативная дисфункция, а у 14,3% - дисфункция иммунной системы, предрасполагающая к развитию рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций (часто болеющие дети).

Исследования распространенности и клинико-функциональных проявлений СНДСТ, проведенные ранее, показали, что 73,6% детей младшего подросткового возраста, как мальчиков, так и девочек, имеют признаки СНДСТ. Выраженный СНДСТ обнаружен в 33,21% случаев, а умеренный - в 32,4%. Столь высокую распространенность СНДСТ авторы связывали не только с отягощенной наследственностью, но и с воздействием в антенатальном периоде различных неблагоприятных факторов (в том числе экологических и климатических) [55].

В наших исследованиях одними из возможных причин 100% выявления признаков СНДСТ были неблагоприятные экологические и географические особенности Хабаровского края и ДВФО [30].

Известно негативное влияние полисистемных проявлений СНДСТ на адаптационно-компенсаторные возможности организма при различных физиологических и патологических состояниях. Оно проявляется в течение всей жизни человека и, особенно, при возрастных кризах, к которым относится пубертатный период. Поэтому мы сочли целесообразным для оценки исходов ЭВМ у подростков валидизировать группы сравнения не только по полу и возрасту, но и по преморбидному фону.

Зарубежные исследования вегетативных нарушений при вирусных нейроинфекциях единичны и касаются преимущественно острого периода заболевания. Нарушения вегетативного равновесия регистрируются у 41% обследованных детей, представлены гипервентиляционным синдромом, гипергидрозом, гипертермией и, по мнению авторов, обусловлены только воздействием инфекционного агента на ГМ и возбуждением нейрональных структур, что сопровождается быст-

рым повышением внутричерепного давления, активацией симпатических структур ГМ, активацией среднего мозга и ингибированием тормозного влияния коры ГМ [174, 180, 206, 250, 277].

В 2008 году Baguley I.J. была предложена следующая модель развития вегетативных расстройств в ЦНС под действием повреждающего агента. Поражение среднего мозга снижает тормозное влияние коры ГМ и превращает неболевые раздражители в болевые, вызывая тем самым чрезмерное возбуждение симпатической нервной системы [172].

Перспективное исследование, выполненное нами на протяжении двух лет, обнаружило, что наиболее уязвимыми у реконвалесцентов ЭВМ в возрасте 10,1 - 14,0 лет оказались вегетативные и когнитивные (память, внимание) функции. После выписки из стационара 85,29% детей предъявляли жалобы на астенические и эмоциональные расстройства, которые отсутствовали до настоящего заболевания, - метеозависимость; повышенную утомляемость; поведенческие нарушения («перепады настроения») - раздражительность, плаксивость; головные боли; рассеянность внимания; снижение памяти; незначительное отставание в учебе; нарушения сна. Субъективные жалобы были подтверждены результатами клинического и нейропсихологического тестирования, носили перманентный характер и сохранялись от одного-трех месяцев до двух лет. Снижение адаптационно-компенсаторных возможностей у реконвалесцентов среднетяжелого ЭВМ было ассоциировано с патологией перинатального периода и СНДСТ, и неблагоприятно влияло на ближайшие и отдаленные исходы нейроинфекции.

Перспективное изучение вегетативного тонуса обнаружило у реконвалесцентов ЭВМ в 100% случаев вегетативную дистонию - смешанную (42,86%) и симпатикотонию (42,86%), что в целом соответствует особенностям подросткового периода (симпатоадреналовой активации нейроэндокринной системы) и в целом согласуется с полученными ранее данными К.С. Некрасовой и соавт.[45, 51, 94]. Сегодня вегетативная дезорганизация признана компонентом СНДСТ. Однако в контрольной группе подростков с СНДСТ смешанная дистония встречалась в 1,5 раз чаще, чем в группе реконвалесцентов ЭВМ (65% и 42,86% случаев, соот-

ветственно), а дистония с преобладанием симпатикотонии - в 4,3 раза реже (10% и 42,86% случаев, соответственно). Это позволяет сделать вывод о дистонии с преобладанием симпатикотонии как синдроме, характерном для периода ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ.

Незначительное отставание в учебе наблюдалось у 27,94% подростков только в периоде ранней реконвалесценции (период «вработываемости»), что указывало на важность и необходимость соблюдения охранительного режима у реконвалесцентов ЭВМ.

Достоверное снижение частоты встречаемости астенических и эмоциональных расстройств ( $p < 0,05 - 0,001$ ) свидетельствует о прогрессивном улучшении состояния подростков на протяжении двух лет от начала заболевания. Вместе с тем, более чем у половины реконвалесцентов период реабилитации затягивался, что подтверждалось сохранением к концу периода наблюдения тех или иных жалоб.

Обнаружено два стабильных симптома, которые с одинаковой частотой присутствовали на всех этапах наблюдения более чем у половины реконвалесцентов, - рассеянность внимания и головная боль, а также появление у детей в периоде поздней реконвалесценции метеозависимости, что оказывало негативное влияние на качество жизни и психосоциальную адаптацию подростков. Возникновению этих симптомов, по нашему мнению, могли способствовать особенности вегетативного тонуса реконвалесцентов ЭВМ - дистония с преобладанием симпатикотонии.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований других авторов. Так, было установлено, что в течение 3-5 лет после перенесенного энцефалита и менингита у детей наблюдается астено-вегетативный синдром; сохраняется очаговая неврологическая симптоматика (54% случаев), а у подростков и лиц молодого возраста регистрируются невротоподобные и церебрально-растительные расстройства. Синдром вегетативной дисфункции, а также полиморфные обменно-эндокринные нарушения чаще всего развиваются в пубертатном периоде [35, 74].



У реконвалесцентов менингитов, вызванных вирусом лимфоцитарного хориоменингита, боррелиями и иерсинией, в 100% случаев отдаленных последствий не наблюдалось, что позволяет считать их исходы наиболее благоприятными. У пациентов с менингитом герпетической и паротитной этиологии в 100% случаев наблюдались органические и функциональные изменения ЦНС, а у реконвалесцентов менингитов, вызванных энтеровирусами и вирусом КЭ, в 70% случаев диагностировались дизэнцефальный, гипертензионный и астеноневротический синдромы [64].

В наших исследованиях астенические и эмоциональные расстройства у реконвалесцентов, обнаруживались чаще - в 85,29% случаев. Они отсутствовали до настоящего заболевания, сохранялись от одного-трех месяцев до двух лет, и могли быть обусловлены преморбидными особенностями пациентов (перинатальное поражение НС и СНДСТ).

Так, известно, что у детей с СНДСТ наблюдается оксидантный стресс, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и поддерживает провоспалительные, протромботические, пролиферативные и вазоконстрикторные процессы в организме [291]. Однако, в связи с развитием заболевания преимущественно в летне-осенний период, нельзя исключить роль в развитии указанных жалоб раннего возвращения детей в образовательные учреждения, необходимости адаптации школьников к учебной программе и «наверстывания» информационного материала, пропущенного в период болезни.

В связи с обнаруженным несоответствием клинического выздоровления составу ЦСЖ, изучены ближайшие и отдаленные исходы ЭВМ в группах пациентов с разным плеоцитозом в остром периоде заболевания (до 100 кл/мкл и более 100 кл/мкл).

Результаты тестирования свидетельствовали о том, что у детей и подростков в периоде ранней реконвалесценции среднетяжелого ЭВМ обнаружено достоверное снижение показателей оперативной памяти и внимания, преобладавшие в группе лиц, у которых плеоцитоз в ЦСЖ превышал 100 кл/мкл. Это позволяет

рассматривать плеоцитоз в ликворе « $101 < a \leq 500$  кл/мкл» как предиктор неблагоприятного исхода даже среднетяжелой формы ЭВМ.

В ряде исследований обращается внимание на наличие критических периодов роста ребенка, сопровождающихся увеличением в периферической крови нейроспецифических белков, обусловленным интенсивным ростом и созреванием НС [214, 252]. Самые высокие значения белка S100 были обнаружены в первый год жизни и в раннем подростковом периоде (7 - 13 годы). С возрастом концентрация белка S100 снижается [262]. Это обосновывало изучение уровня нейроспецифических белков в качестве маркера повреждения НС у детей и подростков - реконвалесцентов ЭВМ.

Нами обнаружено, что у большинства реконвалесцентов (94,29%) индивидуальный показатель белка S100 превышал референтные значения (до 90 нг/л), что могло являться косвенным свидетельством поражения ЦНС при ЭВМ. У подростков из контрольной группы также имелась тенденция к увеличению уровня содержания белка S100, которая обнаруживалась в 75% случаев. При этом уровень NSE изменялся незначительно ( $p > 0,05$ ).

Имеются единичные работы, касающиеся исследованию содержания нейроспецифических белков у детей с менингитами. Так, исследования, выполненные в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2017 году показали, что максимальное увеличение концентрации белка S100 и NSE наблюдается в остром периоде БГМ, по сравнению с СВМ, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о более значительном повреждении астроглиальных клеток, формирующих ГЭБ. В стадии реконвалесценции концентрация астроглиальных белков снижается при отсутствии динамики в содержании NSE [71].

Полученные нами данные согласуются с результатами обследования взрослых пациентов с БГМ и СВМ, проведенных Lins H. и соавт. и выявивших значительное повышение белка S100 без достоверного повышения NSE [225].

Проведенный нами корреляционный анализ обнаружил прямую среднюю связь между уровнем NSE и белка S100 в крови реконвалесцентов ЭВМ через один год ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и через два года ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) после перенесенного

заболевания; в периоде поздней реконвалесценции - прямую среднюю связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем NSE (через один год  $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ; через два года  $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), а также связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 - прямую сильную ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ) и прямую среднюю ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) - через один и два года, соответственно.

Нами установлено наличие слабой положительной связи между содержанием белка S100 и объемом долгосрочной вербальной памяти в период ранней реконвалесценции и спустя один год ( $r = 0,3$  и  $r = 0,159$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Выявлена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем белка S100 при первом воспроизведении через два года после перенесенной нейроинфекции ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ). Обнаружена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем NSE при первом и последнем воспроизведениях через один год ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ) и через два года ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ) после ЭВМ.

Изучение содержания нейроспецифических белков у реконвалесцентов ЭВМ позволяет предположить, что энтеровирусы оказывают воздействие не только на нейроны, но и на нейроглию.

Период нейроиммунной реабилитации у реконвалесцентов из группы риска продолжается не менее двух лет, а, возможно, и более. Это подтверждают обнаруженный нами повышенный уровень нейроспецифических белков в периферической крови реконвалесцентов, наличие у них жалоб астеновегетативного характера, а также изменений вегетативного тонуса и когнитивного статуса.

Для коррекции когнитивных и вегетативных расстройств у детей - реконвалесцентов ЭВМ мы использовали препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100.

Результаты нейроиммунного и когнитивного обследований свидетельствуют, что препарат в периоде ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ расширяет лечебные и реабилитационные возможности, способствует улучшению общего состояния больных, редукции вегетативных расстройств и симптомов церебраль-

ной астении, а также восстановлению когнитивных функций путем оптимизации концентрации внимания.

Данные, полученные нами в результате проведенного исследования, обосновывают необходимость проведения 100% диспансеризации реконвалесцентов ЭВМ с целью своевременного выявления и коррекции имеющихся когнитивных расстройств и назначения подросткам щадящего режима труда и отдыха, а также нейропротективной фармакотерапии.

Итогом нашего исследования стало решение поставленных научных задач, позволяющее уточнить патогенетические механизмы влияния энтеровирусной инфекции в форме среднетяжелого менингита на вегетативный тонус и когнитивные функции детей с отягощенным преморбидным фоном. Полученные данные будут способствовать оптимизации диагностики, лечения и профилактики неблагоприятных исходов заболевания у детей и подростков из группы риска.

**ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что у детей 10 - 14 лет среднетяжелое течение энтеровирусных менингитов характеризуется непродолжительным лихорадочным периодом, умеренными общемозговыми и менингеальными симптомами. У 82,9% пациентов к моменту выписки из стационара отсутствует нормализация клеточного состава ликвора. Плеоцитоз, превышающий 100 кл/мкл, является предиктором неблагоприятного течения ЭВМ.

2. Выявлено, что у  $82,35 \pm 4,65\%$  детей имеет место преморбидная перинатальная и соматическая (СНДСТ) патология, влияние которой на исходы среднетяжелого течения ЭВМ подтверждаются наличием средней прямой корреляционной связи между преморбидным фоном пациентов, точностью выполнения теста Б. Бурдона и шкальной характеристикой внимания ( $p = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

3. У реконвалесцентов ЭВМ имеет место более высокое содержание белка S100 в сыворотке крови, чем в валидной контрольной группе, и выявляются корреляционные связи между уровнем NSE и белка S100 и выраженностью когнитивных и вегетативных нарушений на протяжении не менее двух лет.

4. Наиболее уязвимыми у детей с ЭВМ среднетяжелого течения являются вегетативные и когнитивные функции. Клинически это проявляется стойкими расстройствами астенического характера и синдромом вегетативной дистонии с преобладанием симпатикотонии. Когнитивные нарушения обнаруживаются преимущественно в периоде ранней реконвалесценции (при выписке из стационара и спустя один месяц после перенесенного заболевания) и более выражены у пациентов с плеоцитозом в ЦСЖ более 100 кл/мкл.

5. Препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100, предложенный для коррекции всех типов вегетативных расстройств у детей, способствует восстановлению когнитивных функций путем оптимизации концентрации внимания и может быть использован в качестве медикаментозного корректора астеновегетативных расстройств и когнитивных функций у реконвалесцентов ЭВМ с высоким плеоцитозом в ЦСЖ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диспансерное наблюдение реконвалесцентов ЭВМ рекомендуется проводить на протяжении двух лет после перенесенного заболевания, с обязательным исследованием вегетативного тонуса и когнитивных функций (с использованием теста Б. Бурдона и теста А.Р. Лурия) на первом месяце после выписки, через 1 и 2 года после перенесенного заболевания.

2. Пациентам с ЭВМ среднетяжелого течения, протекавшего с плеоцитозом в ЦСЖ более 100 кл/мкл в остром периоде заболевания, рекомендуется определение содержания нейроспецифических белков (S100 и NSE) при выписке из стационара и в период ранней реконвалесценции (через 1 месяц). При обнаружении повышения белка S100 более 90 нг/мкл, рекомендуется назначение препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 по схеме: 1 таблетка 3 раза в день в течение двух месяцев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД - артериальное давление

БГМ - бактериальный гнойный менингит

ВНС - вегетативная нервная система

ГМ - головной мозг

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДСТ - дисплазия соединительной ткани

КЭ - клещевой энцефалит

СНДСТ - синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

НС - нервная система

НСБ - нейроспецифические белки

ОАК - общий анализ крови

СВД - синдром вегетативной дисфункции / дистонии

СВМ - серозный вирусный менингит

СМ - серозный менингит

ЦНС - центральная нервная система

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭВИ - энтеровирусные инфекции

ЭВМ - энтеровирусный менингит

ЭЭГ - электроэнцефалография

МРТ ГМ - магнитно-резонансная томография головного мозга

EVs - энтеровирусы

NSE - нейронспецифическая енолаза

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Алферова, В.В. Аутоантитела к фактору роста нервов и белкам-маркерам нейроглиии у больных, перенесших ишемический инсульт при осложненном и неосложненном течении заболевания [Текст] / В.В. Алферова, А.Б. Полетаев, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2009. - Т. 1 (09), № 11. - С. 6-12.
2. Аникеева, Н.А. Динамика функции щитовидной железы при менингитах у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.08 [Текст] / Аникеева Наталья Александровна. - Воронеж: ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, 2011. - 25 с.
3. Аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом при различном исходе заболевания [Текст] /В.В. Алферова, А.Б. Гехт, А.Б. Полетаев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2008. - Т. 108, №1. - С. 56-60.
4. Бароян, О.В. Кишечные вирусы и их роль в инфекционной патологии человека [Текст] / О.В. Бароян // Советская медицина. - 1961. - №1. - С. 53-64.
5. Бацкалевич, Н.А. Клинические, иммунологические особенности и прогностическая оценка показателей врожденного и адаптивного иммунитета у подростков с энтеровирусным менингитом: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.09 [Текст] / Бацкалевич Наталия Александровна. - Екатеринбург: ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2009. - 25 с.
6. Беляева, И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевой нейроинфекции (клинико-диагностические и прогностические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13 [Текст] / Беляева Ирина Анатольевна. - М., 1995. - 30 с.
7. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных [Текст] / А.М. Приходько, А.Р. Киртбая, А.Ю. Романов и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. - Т. 7, №1. - С.70-76.



8. Болдырев, А.А. Нейрохимия: учеб.пособие для вузов [Текст] / А.А. Болдырев, Н.Д. Ещенко, В.А. Илюха, Е.И. Кяйвярйянен; науч. ред. Ю.А. Владимиров. - М.: Дрофа, 2010. - 400 с.
9. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение [Текст] / А.М. Вейн. - М.: Медицинское информационное агентство, 2003. - 752 с.
10. Вейн, А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга [Текст] / А.М. Вейн. - М., 1974. - 120 с.
11. Вейн, А.М. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция [Текст] / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева. - М., 1973. - 129 с.
12. Вейн, А.М. Неврология для врачей общей практики [Текст] / А.М. Вейн. - М.: Эйдос Медиа, 2001. - 501 с.
13. Ветчинкина, Ю.В. Клиническая значимость антител к нейроспецифическим антигенам у новорожденных, родившихся в асфиксии [Электронный ресурс] / Ю.В. Ветчинкина, А.П. Скоромец, А.В. Ветчинкин // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №2. - Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8578>.
14. Влияние вегетативной дисфункции на когнитивную адаптацию у детей школьного возраста[Текст] / Е.Ю. Степанова, Т.М. Радаева, В.И. Борисов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №4. - С. 225-226.
15. Возможности использования корреляционного анализа для своевременной диагностики иммунных нарушений у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции в периодах: остром и реконвалесценции [Текст] / Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. и др. // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство. Урал-2010»: Матер. конгресса. Тюмень, 2010. - С. 58-59.
16. Воробьева, О.В. Психовегетативный синдром [Текст] / О.В. Воробьева // Лечение нервных болезней. - 2004. - №1. - С.7-11.
17. Вострокнутов, Н.В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации[Текст] / Н.В. Вострокнутов // Школьная дезадаптация:

Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 25-27 октября 1995 г.- М., 1995. - С. 8-11.

18. Выготский, Л.С. Проблема возраста [Текст] / Л.С. Выгодский. - Собрание сочинений: В 6 т. - М.: Педагогика; 1984. - Т. 4. - С. 244-268.

19. Галактионова, М.Ю. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: вопросы диагностики, лечения, диспансеризации. Методические рекомендации [Текст] / М.Ю. Галактионова. -М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 48 с.

20. Галиева, Г.Ю. Изменение содержания нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей [Текст] / Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Т.Ю. Бедарева // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - №4.- С. 38-44.

21. Гарбузов, В.И. Неврозы у детей [Текст] / В.И. Гарбузов, Ю.А. Фесенко. - М.: Каро, 2013. - 336 с.

22. Генова, О.А. Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дисс. ... канд. мед.наук : 14.01.08 [Текст] / Генова Оксана Алимовна. - Хабаровск: ДВГМУ, 2011. - 24 с.

23. Гиллберг, К. Психиатрия детского и подросткового возраста [Текст] / К. Гиллберг, Л. Хеллгрэн. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. - 544 с.

24. Гормональный профиль у детей при энтеровирусном менингите [Текст] / А.У. Сабитов, Ю.Б. Хаманова, О.А. Чеснакова и др. // Журнал инфектологии. – 2016. - Т. 8, №3. - С. 59-65.

25. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. - Л.: Медицина, 1973. - 145 с.

26. Девялтовская, М.Г. Связи между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга [Текст] / М.Г.

Девялтовская // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. - 2015. - №1-2. - С. 18-23.

27. Дегтярева, М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении: дис. ... докт. мед.наук. 14.00.09[Текст] / Дегтярева Мария Григорьевна. - М.: РГМУ, 2009. - 281 с.

28. Джума, С.Г. Клинико-лабораторная оценка биохимических показателей и перекисного окисления липидов у больных с нейровегетативной дисфункцией: автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.46 [Текст] / С.Г. Джума. - Саратов, 2007. - 24 с.

29. Диспансерное наблюдение детей, перенёсших менингококковую инфекцию [Текст] / Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. и др. // Вопросы современной педиатрии. Науч.-практич. журн. Союза педиатров России. – 2010. - Т. 9, № 3. - С. 156-157.

30. Добрых, В.А. Дым лесных пожаров и здоровье [Текст] / В.А. Добрых, Т.А. Захарычева. - Хабаровск: Изд-во ГОУ ВПО ДВГМУ, 2009. - 201 с.

31. Домбаян, С.Х. Особенности изменения уровня нейронспецифической енолазы у детей I-II групп здоровья с учетом гендерного фактора и показателей физического развития [Текст] / С.Х. Домбаян, И.В. Панова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2016. - №1-2. - С. М11-М11а.

32. Дроздова, И.П. Нейропсихологическая характеристика и оксидантный статус у больных молодого возраста с церебральными пароксизмами: автореф. дис. ... к-та мед.наук: 14.01.11 [Текст] / Дроздова Ирина Петровна. - Пермь, 2011. - 25 с.

33. Дьяченко, В.Г. Руководство по социальной педиатрии: учебное пособие [Текст] / В.Г. Дьяченко, М.Ф. Рзынкина, Л.В. Солохина; под ред. В.Г. Дьяченко. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2012. - 322 с.

34. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): Рук-во для врачей [Текст] / С.К. Евту-

шенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю. - 2009. - 372 с.

35. Ешмолов, С.Н. Клинико-лабораторные особенности и оптимизация терапии энтеровирусных менингитов у детей на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.09 [Текст] / Ешмолов Сергей Николаевич. - М.: ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. - 2013. - 24 с.

36. Ешмолов, С.Н. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях (по данным Ярославской области) [Текст] / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - №3. - С.38-42.

37. Ешмолов, С.Н. Цитокины ФНО-А, ИФН-Г, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей [Текст] / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Детские инфекции. - 2018. - Т.17, № 1. - С.17-22.

38. Заваденко, Н.Н. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков [Текст] / Н.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровская // Педиатрия. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 92-101.

39. Захарычева, Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра [Текст] / Т.А. Захарычева. - Хабаровск, 2014. - 248 с.

40. Захарычева, Т.А. Клиническая характеристика эффективности специфической терапии при клещевом энцефалите в Хабаровском крае: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13 [Текст] / Захарычева ТатьянаАдольфовна. - Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 1993. - 17 с.

41. Иглмен, Д. Мозг: Ваша личная история [Текст] / Дэвид Иглмен; пер. с англ. Ю. Гольдберга. - М.: КоЛибри, Азбука-Аттикус, 2016. - 224 с.

42. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит : рук-во для врачей[Текст] / А.П. Иерусалимский. - Новосибирск, 2001. - 360 с.

43. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС [Текст] / Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, К.А. Маркевич и др. // Педиатрия. - 2004. - №1. - С. 1-6.
44. Ильичева, Т.Г. Психосоматические расстройства у детей после перенесенных менингитов [Текст] / Т.Г. Ильичева, Е.В. Михайлова // Журнал инфектологии. – 2010. - Т.2, №3. - С. 89.
45. Иммуно-биологические изменения у больных с синдромом вегетативной дистонии в пубертатном периоде [Текст] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробева, Г.И. Шумахер и др. // Известия Алтайского государственного университета. Биологические науки. - 2011. - №3-2 (71). - С. 45-47.
46. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга [Текст] / Е.В. Нечунаева, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - №2. - С. 142-146.
47. Иммунологические аспекты энтеровирусного менингита [Текст] / Н.О. Мишакина, Э.А. Кашуба, М.Д. Орлов и др. // Журнал инфектологии. - 2010. - №3, Т.2. - С.131-132.
48. К вопросу об организации отделений реабилитации для детей - реконвалесцентов инфекционных заболеваний [Текст] / Е.В. Пронина, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова и др. // Детские инфекции. - 2014. - Т. 13, №4. - С. 50-55.
49. Канаева, О.И. Выделение энтеровирусов от детей из групп риска, прибывающих или проживающих на территориях Северо-Западного Федерального округа [Текст] / О.И. Канаева, Н.Р. Розаева // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т. 4, № 1. - С. 69-70.
50. Канаева, О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм [Текст] / О.И. Канаева // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т. 4, № 1. - С. 27-36.
51. Каракулова, Ю.В. Головная боль напряжения [Текст] / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов: Пермь, 2008. - 152 с.

52. Катамнез клещевого энцефалита у детей (клинико-иммунологические наблюдения) [Текст] / Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.В. Ханипова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - № 3. - С. 42-46.

53. Кимирилова, О.Г. Клиническое значение показателей цитокинового статуса сыворотки крови при вирусных менингитах у детей [Текст] / О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко // Детские инфекции. - 2017.- Т. 16, №2. - С. 26-29.

54. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов, обусловленных ЕСНО 30, у детей разных возрастных групп [Текст] / Р.Х. Бегайдарова, Х.Г. Девдариани, Г.Ж. Байгутанова и др. // Медицина и экология. - 2015. - №2. - С. 47-53.

55. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, А.Х. Зайцева, О.И. Хохлова и др. // Педиатрия. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 135-139.

56. Клинические проявления энтеровирусного менингита у детей и подростков [Текст] / А.С. Широкова, И.И. Протасеня, Н.В. Скрипченко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 4. - С. 44-47.

57. Ковтун, О.П. Клинико-реоэнцефалографические критерии в оценке лечения и прогноза энтеровирусных менингитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Ольга Петровна Ковтун. - Свердловск, 1984. - 26 с.

58. Кожушко, Н.Ю. Диагностика и коррекция снижения обучаемости у детей [Текст] / Н.Ю. Кожушко. - СПб.: Детство-Пресс, 2008. - 121 с.

59. Конькова-Рейдман, А.Б. Резистентность гематоэнцефалического барьера при клещевых нейроинфекциях [Текст] / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №7. - С. 37-40.

60. Корабельникова, Е.А. Опыт применения препарата тенотен детский для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований [Текст] / Е.А. Корабельникова // Педиатрия. - 2014. - № 6, Т. 93. - С. 163-170.

61. Левин, О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник [Текст] / О.С. Левин. - 10-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 368 с.

62. Левченко, Н.В. Результаты катамнестического наблюдения за детьми после гриппа А/Н1N1/09 [Текст] / Н.В. Левченко, И.К. Богомолова, С.А. Чаванина // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - №2. - С. 23-27.

63. Лобзин, Ю.В. Дети и инфекции нервной системы: причинно-следственные связи [Текст] / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Педиатр. - 2010. - Т. 1, №2. - С. 64-75.

64. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции [Текст] / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. - СПб, 2012. - 432 с.

65. Лозовская, Л.С. Значение вертикальной передачи энтеровирусов в эпидемиологии врожденных вирусных инфекций [Текст] / Л.С. Лозовская, Э.А. Хелленов, Е.А. Шумская // Акушерство и гинекология. - 1995. - №2. - С. 26-29.

66. Лукашев, А.Н. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире [Текст] / А.Н. Лукашев, О.Е. Иванова, Л.В. Худякова // Журнал микробиологии. - 2010. - №5. - С. 113-120.

67. Лукашев, А.Н. Роль рекомбинации в эволюции неполиомиелитных энтеровирусов [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 03.00.06 / Ин-т полиомиелита и вирус. Энцефалит / А.Н.Лукашев. - М., 2006. - 43 с.

68. Лукичева, Л.А. Опыт работы специалистов территориального отдела Управления Роспотребнадзора и филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Мурманской области» по ликвидации территориальной вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в Ковдорском районе Мурманской области [Текст] / Л.А. Лукичева, С.Ю. Тареев // Отечественная эпидемиология в 21 веке: Материалы Юбилейной Всерос. научн. конф. - СПб., 2012. - С. 173-174.

69. Макаров, И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста [Текст] / И.В. Макаров - СПб.: Наука и техника, 2013. - 415 с.

70. Малюгина, Т.Н. Изучение уровня адренкортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями [Текст] / Т.Н. Малюгина, И.С. Захарова // Журнал инфектологии. - 2016. - Т.8, №4. - С.50-57.

71. Маркеры повреждения нейронов глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей [Текст] / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017. – Т.62, №4. - С. 204-210.

72. Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [Текст] / Н.В. Скрипченко, Е.В. Пронина, Т.Г. Лепихина и др.// Педиатр. – 2015. - Т. VI, №3. - С. 41-47.

73. Методические указания МУ 3.1.1.2363-08 «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции»[Текст]. - М: 2012. - 173 с.

74. Михайлова, Е.В. Психовегетативный синдром у детей после перенесенных нейроинфекций и способы его коррекции [Текст] / Е.В. Михайлова, Т.Г. Ильичева // Лечебное дело. - 2011. -№1. - С. 36-42.

75. Михайлова, Е.В. Психосоматические расстройства у детей при нейроинфекциях [Текст] / Е.В. Михайлова, Т.Г. Ильичева // Детские инфекции. - 2011. - Т. 10, №3. - С. 23-27.

76. Моисеева, Н.И. Медицинские аспекты вычислительной диагностики в неврологии[Текст] / Н.И. Моисеева. - Л.: Медицина, 1972. - 278 с.

77. Моисеева, Н.И. Проблемы машинного диагноза в неврологии (принципы стандартизации неврологического обследования) [Текст] / Н.И. Моисеева. - Л.: Медицина, 1967. - 266 с.

78. Морозова, Н.С. Анализ заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации в сезон 2016 [Текст] / Н.С. Морозова, Ю.М. Михайлова // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень. - 2017. - №4. - С. 3-5.



79. Мясищев, В.Н. Личность и неврозы [Текст] / В.Н.Мясищев. - Л., 1960. - 428 с.
80. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, И.В. Друк и др. // Лечащий врач. - 2008. - № 6. - С. 2-7.
81. Насирова, У.Ф. Влияние фетоплацентарной недостаточности матери на церебральную гемодинамику новорожденных [Текст] / У.Ф. Насирова, Ш.Ш. Салахитдинов // Молодой ученый. - 2015. - № 7. - С. 304-307.
82. Неврология. Стандарты медицинской помощи [Текст] / сост. А.С. Дементьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова. - 2-е изд., доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 824 с.
83. Неврология: национальное руководство [Текст]; под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1040 с.
84. Нейроинфекции у детей [Текст] / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова и др. // Детские инфекции. - 2014. - №1. - С. 8-18.
85. Нейроинфекции у детей [Текст]; под.ред. проф. Н.В. Скрипченко. - СПб: Тактик-Студио, 2015. - 856 с.
86. Нейроинфекции у детей в современных условиях [Текст] / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко и др. // Практическая медицина. - 2017. - №10 (111). - С. 7-15.
87. Нейроспецифическая енолаза и глиофибрилярный кислый протеин крови и цереброспинальной жидкости как маркер повреждения ткани мозга при бактериальных гнойных менингитах у детей [Текст] / В.П. Молочный, Т.Е. Макарова, Н.Ф. Головова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №2. - С.48-51.
88. Нейрофизиология серозных менингитов [Текст] / В.В. Войтенков, В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко Н.В. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - № 6. - С.29-33.

89. Некоторые критерии иммунодиагностики серозных менингитов у детей [Текст] / Э.Ф. Галимова, Д.А. Валишин, Ш.Н. Галимов и др. // Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Уфа, 12-14 апреля 2016 г.). В 2-х т. ; отв. ред. Г.М. Хасанова. - Уфа: РИО ИЦИПТ, 2016. - Т. 1. - С.61-66.

90. Некрасова, К.С. Оценка вегетативных изменений у детей после перенесенных гнойного и серозного менингитов [Текст] / К.С. Некрасова, Е.В. Левина // Медицинская наука и образование Урала. - 2014. - №2. - С. 126-128

91. Некрасова, К.С. Состояние когнитивной сферы у детей, перенесших гнойные и серозные менингиты [Текст] / К.С. Некрасова // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - № 5. - С. 89-91.

92. Немкова, С.А. Современные подходы к лечению постинфекционной астении у детей и подростков / С.А. Немкова // Педиатрия. – 2016. - Т. 95, №6. - С. 198-203.

93. Неудахин, Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения [Текст] / Е.В. Неудахин // Практика педиатра. - 2008. - № 3. - С. 5-10.

94. Неудахин, Е.В. Практическое руководство по детским болезням [Текст] / Е.В. Неудахин. // Детская вегетология ; под ред. Р.Р. Шиляева, Е.В. Неудахина. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. - 408 с.

95. Нечаева, Г.И. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г.И. Нечаева, И.В. Друк // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2005. - №3. - С. 78-81.

96. О работе в очагах инфекционных болезней в Российской Федерации в 2013 году[Текст]. - Письмо Роспотребнадзора. - 2014. - 9 с.

97. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека[Текст]. - 2014. - 192 с.

98. Обрубов, С.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современное состояние проблемы [Текст] / С.А. Обрубов, М.Ю. Демидова // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - №4. - С. 50-53.

99. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей [Текст] / О.Н. Красноруцкая, Е.А. Балакирева, А.А. Зуйкова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. - Т.21, №2. - С.26-29.

100. Палеев, Н.Р. Вирусная инфекция и миокардиальная патология [Текст] / Н.Р.Палеев // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2006. - №9-10. - С. 95-98.

101. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. - СПб.: Питер, 2001. - С. 224.

102. Пивнева, О.В. Преморбидное состояние у детей дошкольного возраста - реконвалесцентов по энтеровирусному менингиту [Текст] / О.В. Пивнева, Т.А. Захарычева, К.Н. Костицын // Дальневосточный медицинский журнал. - 2010. - №4. - С.24-25.

103. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез [Текст] / В.В. Погодина, М.П. Фролова, Б.А. Ерман Б.А. - Новосибирск: Наука, 1986. - 234 с.

104. Показатели оксидативного стресса у детей подросткового возраста при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.В. Починок, А.В. Павленко, Т.В. Веселова и др. // Педиатрия. – 2013. - Т. 92, № 6. - С. 163-164.

105. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 27.07.2011 №106 «Об утверждении СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции»; зарегистрировано в Минюсте РФ 24.11.2011[Текст].— № 22389.

106. Прогностическое значение формул расстройств иммунной системы при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей в остром периоде и при диспансерном наблюдении [Текст] / Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. и др. // Вестник уральской госуд. мед.академии: Матер. Второго

Конгресса Урала с междунар. участием «Актуальные проблемы педиатрии». УГ-МА. Вып 24. Екатеринбург, 2012. - С. 35-38.

107. Проспективное исследование когнитивных и двигательных функций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, перенесших критические состояния в периоде новорожденности [Текст] / К.Е. Попова, О.А. Сенькевич, Е.В. Бажанова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - № 4. - С.36-41.

108. Протасеня, И.И. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Хабаровском крае за последние 10 лет [Текст] / И.И. Протасеня, Е.Ю. Сапега, С.В. Константинов // Дальневосточный мед.журн., 2017. №1. - С. 52-54.

109. Протасеня, И.И. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае [Текст] / И.И. Протасеня, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2017. - №3. - С. 70-72.

110. Протасеня, И.И. Энтеровирусная инфекция у детей (на примере Хабаровского края): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.09 [Текст] / Протасеня Ирина Ивановна. -М.: ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2010. - 299 с.

111. Протасеня, И.И. Энтеровирусная инфекция у детей [Текст] / И.И. Протасеня. - LAP Lambert Academic Publishing / Германия. - 2015. - 274 с.

112. Резник, Б.Я. Энтеровирусные серозные менингиты [Текст] / Б.Я. Резник, С.Ф. Спалек. - М.: Медицина, 1971. - 211 с.

113. Ретроспективный анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Амурской области и особенности эпидемического процесса в период крупномасштабного наводнения [Текст] / О.Е. Троценко, Г.Г. Онищенко, О.П. Курганова и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2014. - Вып. 1. - С. 79-82.

114. Рук-во по детской неврологии [Текст]; под ред. В.И. Гузевой. – 3-е изд. – М.: Изд-во «Медицинской информационное агентство», 2009. – 640 с.

115. Самойлова, И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы [Текст] / И.Г. Самойлова // Журнал инфектологии. – 2017. - Т.9, №1. - С. 104-106.

116. Сапега, Е.Ю. Прогнозирование заболеваемости ЭВИ на территории Дальневосточного федерального округа на 2016 г. [Текст] / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень. - 2016. - №3. - С. 13-15.

117. Сапега, Е.Ю. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе в 2016 г.[Текст] / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень. - 2017. - №4. - С. 10-13.

118. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Новгородской области [Текст] / М.А. Бичурина, В.А. Пьяных, Н.А. Новикова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2012. - Т. 2, № 4. - С. 747-752.

119. Серикова, И.Ю. Иммунобиохимические маркеры поражения нервной системы у подростков с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС [Электронный ресурс] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробева, Г.И. Шумахер // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - №2. - Режим доступа: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/artidc/text\\_full.php?id=1297](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/artidc/text_full.php?id=1297).

120. Серикова, И.Ю. Лабораторные маркеры отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков [Электронный ресурс] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробева, Г.И. Шумахер // Медицина и образование в Сибири. 2013. - № 2. - Режим доступа: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt\\_fuH.php?id=962](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt_fuH.php?id=962).

121. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков [Текст] / Л.С. Чутко, Т.Л. Корнишина, С.Ю. Сурушкина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - № 118(1). - С. 43-49.

122. Скворцов, И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии [Текст] / И.А. Скворцов, Н.А.Ермоленко. - М.: МЕД-пресс-информ, 2003. - 368 с.

123. Скрипченко, Н.В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 - биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое приме-

нение [Текст] / Н.В. Скрипченко, А.С. Широкова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2016. - Т. 50, №4. - С. 16-25.

124. Скрипченко, Н.В. Серозные менингиты у детей: возможности улучшения исходов заболевания [Текст] / Н.В. Скрипченко, К.И. Конев, Ю.А. Росин. // VI Рос.съезд врачей-инфекционистов: мат-лы съезда. - СПб., 2003. - 181 с.

125. Скрипченко, Н.В. Этиология и эпидемиология серозных менингитов у детей [Текст] / Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, В.Н. Команцев // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. - 2013. - № 3. - С. 48-52.

126. Снитковская, Т.Э. Характеристика энтеровирусных инфекций в Свердловской области [Текст] / Т.Э. Снитковская, С.В. Скрыбина // Гигиена и эпидемиология, 2008. - №8. - С. 146-149.

127. Современные клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов [Текст] / Е.В. Усачева, Е.С. Миронова, О.М. Фирюлина и др. // Патология. - 2014. - №1. - С. 76-79.

128. Содержание маркера повреждения мозговой ткани белка S100 у пациентов с церебральными пароксизмальными состояниями [Текст] / И.П. Дроздова, Т.А. Захарычева, Г.Г. Обухова и др. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2010. - № 11. - С. 50-53.

129. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом [Текст] / Н.Ю. Рулева, Л.И. Бурячковская, П.Р. Камчатнов и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №5. - С. 69-72.

130. Соматоформные расстройства и вегето-сосудистая дистония у детей и подростков [Текст]: Научно-образовательный материал к разделу 68.4.6. «Вегетативные дисфункции у детей и подростков» для участковых педиатров, врачей детских дошкольных учреждений и школ города Москвы ; под. ред. проф. Д.Д. Панкова. - 2010. - 69 с.

131. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей [Текст] / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. - М.: Медицина, 2004. - 415 с.

132. Сосновский, Е.А. Применение маркера протеина S-100 $\beta$  в диагностике и прогнозировании исходов лечения черепно-мозговой травмы: дис. ... к-та мед.наук: 14.00.09 [Текст] / Евгений Александрович Сосновский. - Москва, 2014. - 137 с.

133. Состояние иммунной системы у детей после перенесённой генерализованной формы менингококковой инфекции [Текст] / Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. и др. // X Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»: матер. Конгресса. М., 2011. - С.13.

134. Состояние перекисного окисления белков и липидов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т.В. Починок, А.В. Павленко, Т.В. Веселова и др. // Педиатрия. - 2014. - Т. 93, №3. - С. 137-141.

135. Специфические маркеры повреждения мозга (белок S-100 и нейрон-специфическая енолаза) при тяжелой черепно-мозговой травме [Текст] / Ю.Г. Шанько, Н.И. Нечипуренко, А.Н. Наледько и др. // Экстренная медицина. - 2013. - №1 (5). - С. 40-49.

136. Справочник по формулировке клинического диагноза болезней нервной системы [Текст]; под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. - 504 с.

137. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести [Текст] (приказ МЗ РФ № 779н от 09.11.2012).

138. Стефани, Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: рук-во для врачей [Текст] / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. - М.: Медицина, 1996. - С. 67–87.

139. Сумливая, О.Н. Диагностическое значение определения нейромедиатора серотонина и нейронспецифической енолазы в остром периоде клещевого энцефалита [Текст] / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. - 2016, Т. XXXIII. - №1. - С. 42-47.

140. Сурков, Д.Н. Влияние искусственной вентиляции легких на церебральный статус у новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии [Текст] / Д.Н. Сурков, О.Г. Капустина, Д.И. Иванов. // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - № 1. - С. 46-55.

141. Талицкая, О.Е. Цефалгический синдром при вегетативной дисфункции у детей [Текст] / О.Е. Талицкая, С.Б. Шварков // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1999. - №1. - С. 11-14.

142. Тарасенко, Т. О вспышке энтеровирусной инфекции во Владивостоке [Текст] / Т. Тарасенко, Е.В. Косенок, Г.Т. Дзюба // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2009. - №3. - С. 81-82.

143. Тарасова, Н.Ю. Сравнительная характеристика психоэмоциональных нарушений при некоторых вирусных заболеваниях [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед.наук: 14.00.09 / Тарасова Наталья Юрьевна. - М., 2002. - 27 с.

144. Тумаева, Т.С. Влияние осложнений перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных [Текст] / Т.С. Тумаева // Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине, 2014. - № 6. - С. 51-54.

145. Усманова, Д.Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга [Текст] / Д.Д. Усманова, Е.Н. Маджидова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. - №1 (103). - С. 60-63.

146. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) [Текст]: практич. рук-во ; под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - Т 2. - 432 с.

147. Форма 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях» [Текст]. - 2016. - 11с.

148. Характер нарушений по центральным моторным путям у пациентов, перенесших серозный менингит [Текст] / В.В. Войтенков, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина и др. // Журнал инфектологии. - 2014. - №1. - С. 19-23.



149. Характеристика некоторых закономерностей эпидпроцесса при энтеровирусных инфекциях [Текст] / В.И. Резник, М.А. Перескокова, И.В. Сокур и др. // Детские вирусные инфекции: Республиканский сборник научных трудов. - Свердловск, 1982. - С. 23-30.

150. Ходак, Л.А. Информативность менингеального синдрома при серозных менингитах у детей [Текст] / Л.А. Ходак, В.И. Браилко // Актуальная инфектология. - 2015. - №2 (7). - С. 36-38.

151. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностики: рук-во для врачей многопрофильных стационаров [Текст] / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. - СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. - 448 с.

152. Цукер, М.Б. Инфекционные заболевания нервной системы у детей [Текст] / Цукер М.Б. - М.: Медгиз, 1963. - С. 45-58.

153. Цукер, М.Б. Клиническая невропатология детского возраста [Текст]: рук-во / М.Б. Цукер. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1986. - С. 37-38.

154. Чехонин В.П. Моноклональные антитела к нейронспецифическим белкам [Текст] / В.П. Чехонин. - М.: Медицина, 2007. - 344 с.

155. Чехонин, В.П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов [Текст] / В. П. Чехонин, Т. Б. Дмитриева, Ю. А. Жирков. - М.: Медицина, 2000. - 415 с.

156. Чутко, Л.С. Неврозы у детей [Текст] / Л.С. Чутко. - М.: Медпресс-Информ, 2016. - 222 с.

157. Шварков, С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей // Заболевания вегетативной нервной системы [Текст] / С.Б. Шварков; под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицина, 1991. - С. 508-549.

158. Шульга, М.А. Особенности иммуногенеза при вирусных менингитах [Текст] / М.А. Шульга, О.А. Панина. Е.И. Погорелова // Новая наука: стратегии и векторы развития: междунар. науч. периодич. изд. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. (19 апреля 2016 г, г. Ижевск). - Стерлитамак: АМИ, 2016. - Ч.3 - С. 85-87.

159. Энтеновирусная инфекция у детей: от прошлого к настоящему [Текст] / И.И. Протасеня, В.П. Молочный, О.Е. Троценко, В.И. Резник. - Хабаровск, 2010. - 292 с.

160. Энтеновирусные инфекции в Хабаровском крае [Текст] / В.И. Резник, Л.В. Савосина, Е.Н. Присяжнюк и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2017. - №32. - С.31-39.

161. Эпидемиологический надзор за энтеровирусной инфекцией на территориях Дальневосточного Федерального округа Российской Федерации [Текст] / Т.Н. Каравянская, Е.Ю. Сапега, О.Е. Троценко и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2013. - № 22. - С. 5-14.

162. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций: методические указания МУ 3.1.1.2363-08 [Текст]. - М., 2008. - 61 с.

163. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в России [Текст] / Л.Н. Голицына, В.В. Зверев, О.В. Парфенова и др. // Медицинский альманах. - 2015. - №5 (40). - С. 136-140.

164. Этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области [Текст] / Л.А. Шишко, Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. - 2013. - Т. 3, № 1. - С. 65-72.

165. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis [Text] / G.M. Khandaker, J. Stochl, S. Zammit et al. // Ann Epidemiol. - 2015. - Vol. 25(4). - P. 236-42.

166. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid [Text] / B.G. Van Engelen, K.J. Lamers, F.J. Gabreels et al. // Clin Chem. - 1992. - Vol. 38. - P. 813-6.

167. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures [Text] / H. Wolf, C. Krall, G. Pajenda et al. // The Spine Journal. - 2014. - Vol. 14, Issue 12. - P. 2918-2922.

168. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan [Text] / M. Ho, E.R. Chen, K.H. Hsu et al. // Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341,N 13. - P. 929-935.
169. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe [Text] / O. Donoso Mantke, A. Vaheri, H. Ambrose et al. // Euro Surveill. – 2008. –Vol. 17. –P. 13.
170. Arnsten, A.F. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways [Text] / A.F. Arnsten. // J Clin Psychiatry. – 2006. - N. 67,Suppl. 8. – P. 7-12.
171. Attention-deficit/hyperactivity-related symptoms among children with enterovirus71 infection of the central nervous system[Text] / S.S. Gau, L.Y. Chang, L.M. Huang et al. // Pediatrics.-2008. – Vol. 122(2). – P. 452-8.
172. Baguley, I.J. Autonomic complications following central nervous system injury [Text] / I.J. Baguley // Semin Neurol. – 2008. –Vol. 28(5). – P. 716-25.
173. Berger, J.R. Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection[Text] / J.R. Berger, S. Houff. // Arch Neurol – 2008. – Vol. 65. – P. 596-600.
174. Bhigjee A.I. Adult aqueduct stenosis and diencephalic epilepsy. A case report [Text] / A.I. Bhigjee, F.R. Ames, G.S. Rutherford // J Neurol Sci. – 1985. – Vol. 71(1). – P. 77-89.
175. Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid - a normative study [Text] / L. Hajducova, A. Sobek, D. Prchalova et al. // BioMed Research International. - 2015. - Article ID379071. - 7 pages. – doi:10.1155/2015/379071.
176. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia [Text] / A.N. Massaro, T. Chang, N. Kadomet et al. // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 161. – P. 434–440.
177. Biomarkers of cerebral injury and inflammation in pediatric tuberculous meningitis [Text] / U.K. Rohlwick, K. Mauff, K.A. Wilkinson et al. //Clin Infect Dis. - 2017. - Vol. 65(8). – P. 1298-1307.

178. Biomarkers S100B and neuron-specific enolase predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns [Text] / A.N. Massaro, T. Chang, S. Baumgart et al. // *Pediatr Crit Care Med.* – 2014. - Vol. 15. – P. 615-622.

179. Cabrerizo, M. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life [Text] / M. Cabrerizo, D. Bouvier // *Clin. Bioc hem.* – 2011. – Vol. 44. – P. 927–9.

180. Carmel, P.W. Vegetative dysfunctions of the hypothalamus [Text] / P.W. Carmel // *Acta Neurochir.* – 1985. – Vol. 75(1-4). – P. 113-21.

181. Cerebrospinal fluid biomarkers in neurological diseases in children [Text] / S. Pashtun, J. Mansson, N. Darin et al. // *European journal of pediatric neurology.* - 2013. - Vol. 17, Issue 1. - P. 7-3.

182. Cerebrospinal fluid levels of S-100beta in children and its elevation in pediatric meningitis [Text] / P.C. Spinella, A. Donoghue, A. Rajendra et al. // *Pediatr Crit Care Med* – 2004. - Vol. 5. – P. 53-7.

183. Challenges to licensure of Enterovirus 71 vaccines [Text] / M.S. Lee, F.C. Tseng, J.R. Wang et al. // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2012. - Vol. 6, № 8. - P. 1737.

184. Choi, S.Y. Clinical Features and Neurologic Complications of Pediatric Enteroviral Meningitis [Text] / S.Y. Choi, Y.S. Lee, J. Yu. // *J. Korean Child Neurol. Soc.* - 2017. – Vol. 25 (4). – P. 246-254.

185. Clinical features, diagnosis and management of human enterovirus 71 infection [Text] / M.H. Ooi, S.C. Wong, P. Lewthwaite et al. // *Lancet Neurol.* - 2010. - Vol. 9, N11. - P. 1097-1105.

186. Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella zoster virus infection: a long-term case control study [Text] / A. Grahn, S. Nilsson, T. Linden et al. // *J Neurol.* -2013. – Vol. 260. –P. 2761 - 9.

187. Comparison of Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Children of Enteroviral Meningitis With Versus Without Pleocytosis [Electronic resource] / Su Eun Park, K. Shin, Duyeal Song et al. // *Journal of Interferon & Cytokine Research Ahead of Print* |normal. - Published Online:27 Jul 018.doi:10.1089/jir.2018.0002/.

188. Comparison of Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Children of Enteroviral Meningitis With Versus Without Pleocytosis [Electronic resource] / S. E. Park, K. Shin, D. Song et al. // Journal of Interferon & Cytokine Research Ahead of Print [normal]. - Published Online:-27 Jul 2018. doi:10.1089/jir.2018.0002.

189. Damsgaard, J. Neuropsychiatric sequelae of viral meningitis in adults [Text] / J. Damsgaard, S. Hjerrild, S.G. Renvillard // Ugeskr Laeger. - 2011. –Vol. 10. – P. 173(41): 2560-3.

190. Damsgaard, J. Neuropsychological findings in patients with aseptic meningitis [Text] / J. Damsgaard, K.R. Klostergaard, P.D. Leutscher // Ugeskr. Laeger. – 2014. – 20. -Vol. 176(43). - pii: V03140166.

191. De Louvois, J. Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results [Text] / J. de Louvois, S. Halket, D. Harvey. // Arch. Dis. Child. - 2007. – Vol. 92(11). – P. 959-962.

192. Educational achievement and economic self-sufficiency in adults after childhood bacterial meningitis [Text] / C. Roed, L.H. Omland, P. Skinhoj et al. // JAMA.- 2013. - Vol. 309 (16). – P. 1714-21.

193. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier [Text] / G. Stanway, F. Brown, P. Christian et al. // Academic Press, London, United Kingdom, 2005.–P. 757-778.

194. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video-EEG study [Text] / J. Palmio, T. Keranen, T. Alapirtti et al. // Epilepsy Research. - 2008. - №81. - P. 155-160.

195. Elevated serum S-100B levels in children with temporal lobe epilepsy [Text] / M. Calik, M. Abuhandan, A. Sonmezler et al. // Seizure. - 2013. – N22. -P. 99-102.

196. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and rhinoviruses [Text] / M.S. Oberste, K. Maher, D. Schnurr et al. // J. Gen. Virol. - 2004. - Vol. 85 (Pt 9). - P. 2577–2584.

197. Enterovirus 71-associated Hand, Foot and Mouth Disease, Southern Vietnam, 2011 [Text] / T.H. Khanh, S. Sabanathan, T.T. Thanh et al. // *Emerg. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 18, N 12. - P. 2002-2005.
198. Enterovirus infections in Singaporean children: an assessment of neurological manifestations and clinical outcomes [Text] / W.Y. Thong, A. Han, S.J. Wang et al. // *Singapore Med. J.* - 2017. - Vol. 58(4). - P. 189-195.
199. Enterovirus infections of the central nervous system review [Text] / R.E. Rhoades, J.M. Tabor-Godwin, G. Tsueng et al. // *Virology.* - 2011. - Vol. 41, №2. - P. 288-305.
200. Evaluation of pituitary function after infectious meningitis in childhood [Text] / C. Giavoli, C. Tagliabue, E. Profka et al. // *BMC Endocr. Disord.* - 2014. - Vol. 6. - P. 14-80.
201. Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder [Text] / E. Esnafoglu, S.N. Ayyildiz, S. Cirrik et al. // *Int J Dev Neurosci.* - 2017. - Vol. 61. - P. 86-91.
202. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction [Text] / C. Foerch, O.C. Singer, T. Neumann-Haefelin et al. // *Arch Neurol.* - 2005. - Vol. 62. - P. 1130-4.
203. Evidence for a wide extraastrocytic distribution of S100B in human brain [Text] / J. Steiner, H.G. Bernstein, H. Bielauski et al. // *BMC Neurosci.* - 2007. - Vol. 8. - P. 2.
204. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute bacterial meningitis and secondary tubercular meningitis [Text] / C.X. Zhang, D.J. Zhang, Y.L. Wang et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* - 2016. - Vol. 20(8). - P. 1474-8.
205. Function of S100 proteins [Text] / R. Donato, B.R. Cannon, G. Sorci et al. // *Curr Mol Med.* - 2013. - Vol. 13 (1). - P. 24-57.
206. Goddeau, R. Jr. Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia [Text] / R. Jr. Goddeau, S. Silverman, J. Sims // *J Neurocrit Care.* - 2007. - Vol. 7(3). - P. 217-20.

207. Goncalves, C.A. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury [Text] /C.A. Goncalves, M.C. Leite, P. Nardin // Clin. Biochem. - 2008. - Vol. 41. - P. 755-63.

208. Hamed, S.A. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis [Text] / S.A. Hamed, E.A. Hamed, M.M. Zakary // BMC Neurol. – 2009. - Vol. 9. – P. 51.

209. Hotopf, M. Chronic fatigue and minor psychiatric morbidity after viral meningitis: a controlled study [Text] / M. Hotopf, N. Noah, S. Wessely // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1996. - Vol. 60. – P. 504-9.

210. Hu, Y. Clinical Analysis of 134 Children with Nervous System Damage Caused by Enterovirus 71 Infection [Text] / Y. Hu, L. Jiang, L.H.Peng. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. -Vol. 34(7). – P. 718-23.

211. Improvement of the management of infants, children and adults with a molecular diagnosis of Enterovirus meningitis during two observational study periods[Text] / Ch. Archimbaud, L. Ouchchane, A. Mirand et al. // PLoSOne. - 2013. - №8 (7). – P. 68571.

212. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: a prospective community study [Text] / K.A. Rimes, R. Goodman, Hotopf et al. // Pediatrics. – 2007. - Vol. 119 (3). – P. 45-51.

213. Increase of plasma S100B and neuron-specific enolase in children following adenotonsillectomy: a prospective clinical trial [Text] / S. Stojanovic-Stipic, M.Carev, Z. Bajicet al. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2017. - Vol. 274 (10). – P. 3781-3788.

214. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings [Text] / D. Gazzolo, D. Grutzfeld, F. Michetti et al. // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 941-4.

215. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB)[Text] / J. Bodilsen, M. Storgaard, L. Larsen et al. // Clin Microbiol Infect.– 2018 Feb 23. Pii. – P. S1198-743X(18)30087-9.

216. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? [Text] / A.M. Svendsen, L.V. Kessing, K. Munkholm et al. // Nord J Psychiatry. – 2012. - Vol. 66. – P. 248-53.

217. Keis, M.W. Experimental allergic encephalomyelitis [Text] / M.W. Keis // Handbook of neurochemistry: Alterations of metabolites in the nervous system. - New York, London : Plenum press, 1985. - Vol. 9. - P. 533-552.

218. Kemball, C.C. Type B coxsackie viruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems [Text] / C.C. Kemball, M. Alirezaei, J.L. Whitton. // Future Microbiology, - 2010. - Vol. 5, N 9. - P. 1329-1347.

219. Koh S.X.T. S100B as a marker of brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise [Text] / S. X. T. Koh, J. K. W. Lee // Sport Medicine. - 2014. - Vol. 44(3). - P.369-386.

220. Kumar, R. Aseptic meningitis: diagnosis and management [Text] / R. Kumar // Indian J. Pediatr. – 2005. - Vol. 72. – P. 57-63.

221. Lamers, K.J. Protein S100, NSE, myelin basic protein (MBP), and glial fibrillary acid protein in CSF and blood of neurological patients [Text] / K.J. Lamers // Brain Res. Bull. - 2003. -Vol. 15(7). - P. 261-264.

222. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy [Text] / M. Kaciński, B. Budziszewska, W. Lasoń et al. // Pharmacol. Rep. – 2012. -Vol. 64 (6). – P. 1427-33.

223. Li, J. Value of serum S-100B protein and neuron-specific enolase levels in predicting the severity of hand, foot and mouth disease [Text] / J. Li, R.H. Liu, R.B. Shan // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. - 2017. – Vol. 19(2). – P. 182-187.

224. Lieb, R. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults: prevalence, comorbidity and impairments [Text] / R. Lieb, H. Pfister, M. Mastaler // Acta. Psychiatr. Scand. – 2000. - Vol. 101. – P. 194-208.



225. Lins, H. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections [Text] / H. Lins, C.W. Wallesch, M.T. Wunderlich // *Acta Neurol Scand.* – 2005. - Vol. 112. – P. 303-8.
226. Lipowski, Z.J. Somatization: the concept and its clinical application [Text] / Z.J. Lipowski // *Am. J.Psychiatry.* – 1988. – Vol. 145(11). – P. 1358-1368.
227. Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers [Text] / S Halket, J. de Louvois, D. Holt et al. // *Arch Dis Child.* - 2003. – Vol. 88(5). – P.395-398.
228. Long term neurological outcome of herpes encephalitis[Text] / E. Lahat, J. Barr, G. Barkai et al. // *Arch. Dis. Child.* – 1999. -Vol. 80(1). – P. 69–71.
229. Long-term neuropsychiatric consequences of aseptic meningitis in adult patients[Text] / J. Damsgaard, S. Hjerrild, H. Andersen et al. // *Infect Dis (Lond).* - 2015. – Vol. 47(6). – P. 357-63.
230. Long-term outcomes of pneumococcal meningitis in childhood and adolescence [Text] / D. Christie, R.M. Viner, K. Knox et al. // *Eur. J. Pediatr.*- 2011. –Vol. 170(8). – P. 997-1006.
231. Marks, A. S100 protein and Down syndrome [Text] / A. Marks, R. Allore // *Bioessays.* - 1990. - Vol. 12(8). - P. 381-383.
232. Mehta, S.S. Biochemical serum markers in head injury: an emphasis on clinical utility [Text] / S.S.Mehta // *Clinical Neurosurgery.* - 2010. - Vol. 57 (1). - P. 134-140.
233. Mild cognitive impairment after viral meningitis in adults[Text] / H. Sittinger, M. Muller, I. Schweizer et al. // *J Neurol.* – 2002. -Vol. 249. – P. 554-60.
234. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest [Text] / S. Einav, N. Kaufman, N. Alguret al. // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2012. - Vol. 60(4). -P. 304-311.
235. Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain [Text] / G. Trallero, J.E. Echevarria et al. // *J. Med. Virol.* - 2013. - Vol. 85(11). – P. 1975-1977.

236. Morera-Fumero, A.L. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance [Text] / A.L. Morera-Fumero, P. Abreu-Gonzalez, M. Henry-Benitez // *Journal of Psychiatric Research*. - 2013. - Vol. 47. - P. 791-795.
237. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. [Text] / L.Y. Chang, L. M. Huang, S.S. Gau et al. // doi: 10.1056/NEJMoa065954.
238. Neuromonitoring in carotid surgery: are the results obtained in awake patients transferable to patients under sevoflurane/fentanyl anesthesia[Text] /S. Moritz, C. Schmidt, M. Bucher et al. // *J Neurosurg Anesthesiol*. – 2010. - Vol. 22. – P. 21-31.
239. Neuron-specific enolase in comatose children [Text] / T. Nara, Y. Nozaki, Y. Nakae et al. // *Am J Dis Child*.– 1988. - Vol. 142. – P. 173-4.
240. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid [Text] / H.G. Hardemark, L. Persson, H.G. Bolander et al. // *Stroke*. – 1988. - Vol. 19. – P. 1140-4.
241. Neuron-specific enolase levels in the cerebrospinal fluid of neurologically healthy children [Text] / A. Rodriguez-Nunez, E. Cid, J. Eiris et al. // *Brain Dev*. – 1999. - Vol. 21. – P. 16-9.
242. Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis [Text] / A. Rodriguez-Nunez, E. Cid, J. Rodriguez-Garcia et al. // *Brain Dev*. – 2003. - Vol. 25. – P. 102-6.
243. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis [Text] / H. Schmidt, B. Heimann, M. Djukic et al. // *Brain*. – 2006. - Vol. 129. – P. 333-45.
244. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study [Text] / E. C. Jauch, C. Lindsell, J. Broderick et al. // *Stroke*. - 2006. - Vol. 37. - P. 2508–2513.
245. Novel serotypes 105 and 116 are members of distinct subgroups of Human enterovirus C [Text] / A.N. Lukashov, J.F. Drexler, V.O. Kotova at al. // *J. of General Virology*. - 2012. - Vol. 6, № 93. - P. 2357-2362.

246. NSE Study Group. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population [Text] / M. Casmiro, S. Maitan, F. De Pasquale et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 369-74.

247. Nygaard, O. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder [Text] / O. Nygaard, B. Langbakk, B. Romner // *Clin Chem.*– 1997. - Vol. 43. – P. 541-3.

248. Obrecht, R.E. Neuropsychological sequelae of adolescent infectious diseases[Text] / R.E. Obrecht, P.D. Patrick. // *Adolesc Med.*– 2002. - Vol. 13. – P. 663-81.

249. Outcomes of meningococcal disease in adolescence: prospective, matched-cohort study[Text] / J. Borg, D. Christie, P.G. Coen et al. // *Pediatrics.* – 2009. - Vol. 123(3). – P. 502-9.

250. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury [Text] / J.A. Blackman, P.D. Patrick, M.L. Buck et al. // *Arch Neurol.* – 2004. – Vol. 61(3). – P. 321-8.

251. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in critically ill children with encephalitis and meningoencephalitis [Text] / R. Farias-Moeller, J. L. Carpenter, N. Dean et al. // *Neurocrit Care.* - 2015. – Vol. 23(3). – P. 380-5.

252. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes [Text] / D. Gazzolo, F. Michetti, M. Bruschetti et al. // *Clin. Chem.* – 2003. Vol. 49. – P. 967-70.

253. Poletaev, A.B. General network of natural autoantibodies as immunological Homunculus (Immunculus) [Text] / A.B. Poletaev, L. Osipenko // *Autoimmunity Review.* - 2003. - Vol. 2(5). - P. 264-271.

254. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point [Text] / T. Rainey, M. Lesko, R. Sacho et al. // *Resuscitation.* - 2009. - Vol. 80(3). - P. 341-345.

255. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis [Text] / I. Koomen, D.E. Grobbee, J.J. Roord et al. // *Acta Paediatr.* - 2004. -Vol. 93(10). – P. 1378-85.

256. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100 [Text] / N.R. Grubb, C. Simpson, R.A. Sherwood et al. // Heart (British Cardiac Society). –1993. - Vol. 10. – P. 1268-73.

257. Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents[Text] / A. Farmer, T. Fowler, J. Scourfield et al. // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. –P. 477–481.

258. Ray, G.G. Enteroviruses [Text] /G.G. Ray // In Sherris Medical Microbiology, 4th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2004. - P. 531-541.

259. Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains [Text] / M.G. Milia, F. Cerutti, G. Gregori et al. //J Clin Virol. – 2013. - Vol. 58(3). – P. 579-583.

260. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress [Text] / A.M. Vincent, L. Perrone, K.A. Sullivan et al. // Endocrinology. - 2007. - Vol. 148 (2). - P. 548-558.

261. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2[Text] / K. Kallio-Laine, M. Seppanen, H. Kautiainen et al. // Emerg Infect Dis. – 2009. - Vol. 15. – P. 1119-22.

262. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life [Text] / D. Bouvier, C. Castellani, M. Fournier et al. // Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 44. – P. 927-9.

263. Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis [Text] /E. Rosti-Otajarvi, J. Ruutiainen, H. Huhtala et al. // Acta Neurol Scand. – 2014. - Vol. 130. – P. 319-27.

264. Rohlwink, U.K. Biomarkers of brain injury in cerebral infections [Text] / U.K. Rohlwink, A.A. Figaji // Clin. Chem. – 2014. - Vol. 60(6). – P. 823-34.

265. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage [Text] / P. Sanchez-Pena, A.R. Pereira, N.A. Sourour et al. // Crit Care Med. – 2008. - Vol. 36. – P. 2267-73.

266. Sedaghat, F. S100 protein family and its application in clinical practice [Text] / F. Sedaghat, A. Notopoulos // Hippokratia. - 2008. - Vol. 12(4). - P. 198-204.
267. Sells, C.J. Sequelae of central-nervous-system enterovirus infections [Text] / C.J. Sells, R.L. Carpenter, C.G. Ray. // N Engl J Med. - 1975. - Vol. 293(1). - P. 1-4.
268. Sen, J. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? [Text] / J. Sen, A. Belli // Journal of Neuroscience Research. - 2007. - Vol. 85(7). - P. 1373-1380.
269. Seroepidemiology of Enterovirus 71 infection prior to the 2011 season in children in Shanghai [Text] / M. Zeng, N.F. El Khatib, S. Tu et al. // J. Clin. Virol. - 2012. - Vol. 53, №4. - P. 285-289.
270. Serum anti-S100b, anti-GFAP, anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental neurological disorders [Text] / A.B. Poletaev, S.G. Morozov, B.B. Gnedenco et al. // Autoimmunity. - 2000. - Vol. 32(1). - P. 33-38.
271. Serum interleukin-6 levels as an indicator of aseptic meningitis among children with enterovirus 71-induced hand, foot and mouth disease [Text] / Joo Young Lee, Minji Son, Jin Han Kang et al. // Postgraduate Medicine. - 2018 - Issue 2, Vol. 130. - P. 258-263.
272. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression [Text] / M.L. Schroeter, H. Abdul-Khaliq, M. Krebs et al. // Journal of Affective Disorders. - 2008. - Vol. 111. - P. 271-280.
273. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease [Text] / J. Unden, B. Christensson, J. Bellner et al. // Scand J Infect Dis – 2004. - Vol. 36. – P. 10-3.
274. Severe respiratory illness associated with enterovirus d68 – Missouri and Illinois, 2014 [Text] / C.M. Midgley, M.A. Jackson, R. Selvarangan et al. // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. - 2014. - Vol. 12, N 63 (36). - P. 798-799.
275. Shaw, J. Role of Syndromic Surveillance in Directing the Public Health Response to the Enterovirus D68 Epidemic [Text] / J. Shaw, T.R. Welch, A.M. Milstone // JAMA Pediatr. - 2014. - Sep. 26. - doi: 10.1001.

276. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis [Text] / H. Schmidt, S. Cohrs, T. Heinemann et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. - Vol. 77. – P. 554-8.

277. Talman, W.T. A hyperthermic syndrome in two subjects with acute hydrocephalus [Text] / W.T. Talman G. Florek, D.E. Bullard // *Arch Neurol*. -1988. - Vol. 45(9). – P. 1037-40.

278. Taylor, G.J. New trends in alexithymia research [Text] / G.J. Taylor, R.M. Bagby // *Psychother. Psychosom*. – 2004. - Vol. 73(2). – P. 68-77.

279. The medial prefrontal cortex and the emergence of self-conscious emotion in adolescence [Text] / L.H. Somerville, R.M. Jones, E.J. Ruberry et al. // *Psychological Science*, 2013. doi: 10.1177/0956797613475633.

280. The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis[Text] / L.S. Middleton, D.R. Denney, S.G. Lynch et al. // *Arch. Clin. Neuropsychol*. – 2006. - Vol. 21. – P. 487-94.

281. The S100 protein family: history, function, and expression [Text] / D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar, Song W. // *Brain Res Bull*. - 1995. - Vol. 37(4). - P. 417-429.

282. The serum S100B concentration is age dependent[Text] / L.V. Portela, A.B. Tort, D.V. Schaf et al. // *Clin Chem*. – 2002. - Vol. 48(6 Pt 1). – P. 950-2.

283. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics [Text] / E. Kovesdi, J. Luckl, P. Bukovics et al. // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2010. -Vol. 152. – P. 1-7.

284. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders [Text] / J.E. Lima, O.M. Takayanagui L.V. Garcia et al. // *Braz J Med Biol Res*. – 2004. - Vol. 37. – P. 19-26.

285. Variations in CSF viral loads by virus genotype in patients hospitalized with laboratory-confirmed enterovirus meningitis [Text] / R. Volle, J.L. Bailly, A. Mirand et al. // *J. Infect. Dis*. – 2014. doi: 10.1093/infdis/jiu178.

286. Varicella-zoster virus CNS disease - viral load, clinical manifestations and sequels [Text] / A. Persson, T. Bergstrom, M. Lindh et al. // J. Clin. Virol. – 2009. - Vol. 46. – P. 249 - 53.

287. Virology, epidemiology, pathogenesis and control of enterovirus 71 [Text] / T. Solomon, P. Lewthwaite, D. Parera at al. // Lancet Infect. Dis. - 2010. - Vol. 10, N 11. - P. 778-790.

288. Vogl, M. Tumor markers: review and clinical application [Text] / M. Vogl, M. Muller // IFCC Series. - 2002. - Milan (Italy).

289. Wait, J.W.V. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children [Text] / J.W.V. Wait, L. Stanton, J.F. Schoeman // J. Trop. Pediatr. – 2002. - Vol. 48(5). – P. 294-299.

290. Wakisaka, Y. Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: research for biomarkers in ischemic stroke [Text] / Y. Wakisaka, T. Ago, M. Kamouchi // Journal of the Neurological Sciences. - 2014. - №340. - P. 75-79.

291. Wulf, D. Free radical sin the physiological control of cell function [Text] / D. Wulf // Physiol. Rew. - 2002. - Vol. 82. - P. 47-95.