

Нейроинфекции у детей

Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, Ю. В. ЛОБЗИН¹, Г. П. ИВАНОВА^{1,2}, В. Н. КОМАНЦЕВ², Л. А. АЛЕКСЕЕВА¹,
М. В. ИВАНОВА^{1,2}, А. А. ВИЛЬНИЦ¹, Е. Ю. ГОРЕЛИК¹, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО²

ФГБУ НИИДИ ФМБА России¹, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России², Санкт-Петербург

В статье представлены результаты многолетнего опыта отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы по диагностике и ведению детей с инфекционными заболеваниями нервной системы. Отражены эпидемиологические и клинические аспекты бактериальных гнойных менингитов, менингококковой инфекции, серозных менингитов, энцефалитов, невропатий, миелитов у детей. Представлен этиологический пейзаж нейроинфекций. Уточнены особенности инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, которые имеют место у детей. Изложены некоторые аспекты течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита у детей, частота и структура хронических форм заболевания. Авторы отразили собственный опыт ведения пациентов с нейроинфекциями, роль и место цитокинотерапии и системной энзимотерапии в лечении нейроинфекций. Определены особенности электронейромиографии и вызванных потенциалов в диагностике нейроинфекций, тактика ведения неотложных состояний.

Ключевые слова: дети, нейроинфекции, менингиты, энцефалиты, невропатии, менингококковая инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, электронейромиография (ЭНМГ), цитокинотерапия, энзимотерапия, вызванные потенциалы

Neuroinfectious Diseases in Children

N. V. Skripchenko^{1,2}, Y. V. Lobzin¹, G. P. Ivanova^{1,2}, V. N. Komantsev¹, L. A. Alekseeva¹,
M. V. Ivanova^{1,2}, A. A. Vilnits¹, E. Y. Gorelik¹, E. Yu. Skripchenko²

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg¹
St. Petersburg State Pediatric Medical University²

The article presents the results of many years of work of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System on diagnostics and treatment of children with infectious diseases affecting nervous system. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis, meningococcal infection, serous meningitis, encephalitis, neuropathies, myelitis in children are described. Ethiological agents of neuroinfections are presented. Specific features of tick-borne infections (tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis) in children are characterized. Authors reflected their experience in treatment of patients with neuroinfections. Importance of cytokine therapy and systematic enzyme therapy are stated. Features of electroneuromyography and evoked potentials in diagnostic of neuroinfections are determined. Tactics of treatment of medical emergencies are presented.

Keywords: children, neuroinfection, meningitis, encephalitis, neuropathies, meningococcal infection, ixodes tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, electroneuromyography, cytokine therapy, enzyme therapy, evoked potentials

Контактная информация: Скрипченко Наталья Викторовна — з.д.н. РФ, д.м.н. профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; 8 (812) 234-10-38; rmtc@mail.ru

УДК 616.85-022

В России ежегодно регистрируется от 30 до 50 млн. случаев инфекционных заболеваний, при этом экономический ущерб от них достигает 20 млрд. рублей. В структуре всей заболеваемости детей частота инфекционных болезней превышает 90%. Среди инфекционных заболеваний у детей до 3—5% приходится на инфекционные заболевания нервной системы (ИЗНС) [1—3]. Федеральное государственное бюджетное учреждение научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ), основанное в 1927 году, является Главным по проблеме инфекционной патологии детского возраста в Российской Федерации, а его директор (с 2008 г.) заслуженный деятель науки РФ, академик РАН Лобзин Ю. В. является главным внештатным специалистом Минздрава России по инфекционным заболеваниям детей. Учреждение располагает своей клинической базой на 350 коек, где получают лечение дети в возрасте от 1 мес. до 18 лет, и современной лабораторной базой, на которых функционируют научные отделы. Всего в НИИ детских инфекций 15 научных отделов, из них 9 клинических — Отдел респираторных инфекций, Отдел кишечных инфекций, Отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени, Отдел профилактики инфекционных заболеваний, Отдел

врожденной инфекционной патологии, Отдел интенсивной терапии неотложных состояний, Отдел реабилитации и восстановительной терапии, Отдел организации медицинской помощи и 6 лабораторных — Отдел вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, Отдел функциональных и лучевых методов диагностики, Отдел микрoэкологии человека, Отдел молекулярной микробиологии и эпидемиологии, Отдел тканевых и патоморфологических методов исследования, Отдел клинической лабораторной диагностики. Имеется виарий и научная библиотека. Отдел нейроинфекций является самым «старейшим» отделом в учреждении и у истоков его создания стояли академик Орбели Л. А., под руководством которого была создана лаборатория возрастной физиологии (1927 г.), а в 1929 г. — под руководством профессора Грибоедова А. С., ученика Бехтерева В. М., — отдел психоневрологии, который в 1936 году был переименован в отдел органической патологии нервной системы и его возглавила Крышова Н. А. С 1963 года, когда в учреждении преобладала инфекционная патология, отдел стал называться отделом нейроинфекций, которым с 1963 по 1973 гг. руководила к. м. н. Пратусевич Р. М., с 1973 по 1979 гг. — к. м. н. Дадиемова М. А., с 1979 по 1989 гг. — профессор Зинченко А. П., с 1989 по 2001 гг. —

профессор Сорокина М. Н., с 2001 г. и по настоящее время исполняет обязанности руководителя к. м. н. Иванова М. В., а научным руководителем отдела является заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор Скрипченко Н. В. С момента основания и до настоящего времени отдел занимается различными проблемами совершенствования диагностики, терапии и профилактики нейроинфекций.

Известно, что нейроинфекции, особенно у детей, отличаются тяжестью течения за счет быстрого развития неотложных состояний, обуславливающих летальный исход. Это обосновывает актуальность совершенствования их ранней диагностики и тактики ведения. В НИИ детских инфекций на протяжении последних двадцати лет было доказано, что тяжесть бактериальных гнойных менингитов (БГМ), как правило, обусловлена развитием неотложных состояний, угрожающих жизни пациента. Установлено, что структура и частота этих неотложных состояний определяется этиологией основного заболевания. Так, при менингококковом менингите выявлено, что частота неотложных состояний составила 21%, причем в их структуре до 25,8% составил септический шок, до 30% — синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ), до 8% — отек головного мозга (ОГМ), в единичных случаях — субдуральный выпот (1,2%) и инфаркт головного мозга (1,9%). Тогда как при гемофильном менингите неотложные состояния имели место в 37% случаев. Причем в их структуре до 35% занимал ОГМ, в 14% с дислокационным синдромом, ВЧГ — в 28%, септический шок — в 10,2%, инфаркт головного мозга — в 8%, субдуральный выпот — в 6,7%, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) — в 6%, судорожный синдром — в 4%, полиневропатия критических состояний (ПКС) — в 2%, абсцесс головного мозга — в 1%. При пневмококковом менингите неотложные состояния выявлялись в 52% случаев, в структуре которых преобладал ОГМ — 51%, с дислокационным синдромом в 26%, ВЧГ — 45%, субдуральный выпот — 7%, судорожный синдром — 17%, инфаркт мозга — 9%, СНСАДГ — 11%, ПНК — 5%, энцефалит и эпендиматит — 3%, абсцесс головного мозга — 2%. По данным НИИДИ, летальность при БГМ также различалась в зависимости от этиологии: при менингококковых менингитах составила 1,8%, при гемофильных — 3,7%, при пневмококковых — 7,8%. Благодаря уточнению патогенеза БГМ, динамичному исследованию циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера, проведению дуплексного сканирования магистральных сосудов было выявлено, что при нейроинфекциях вследствие bacteremia или вирусемии имеет место генерализованный васкулит, в том числе и церебральных сосудов, что обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, повышенного тромбообразования, нарушение сосудистой регуляции и является причиной развития геморрагических или ишемических инфарктов головного мозга, что представлено на рис 1 и 2 [4, 5]. Важное значение в формировании ха-

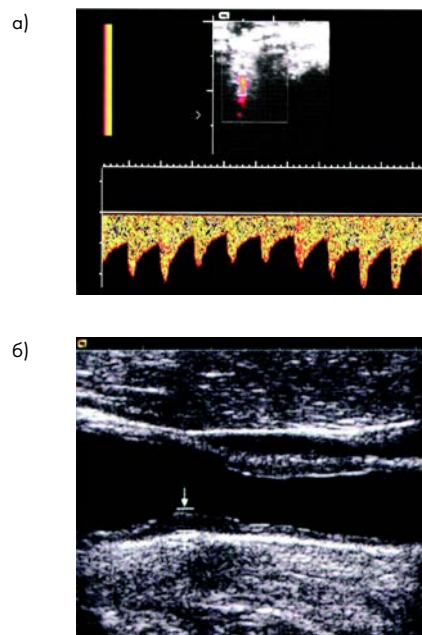


Рисунок 1. Результаты транскраниального дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга больной М., 11 лет. Диагноз: гнойный менингит менингококковой этиологии. А. Снижение линейной скорости кровотока по средне-мозговой артерии на 16%. Б. Утолщение комплекса интима-медиа



Рисунок 2. Аутопсия больного К., 5 лет. Диагноз: гемофильный менингит, осложненный отеком головного мозга и геморрагическим инсультом

рактера течения нейроинфекций имеет дисфункция цитокинов, в том числе интерлейкина 2, а также нарушение интратекального иммуногемеостаза, что является научным обоснованием применения цитокинотерапии при тяжелом течении заболевания [6, 7].

Проблемой нейроинфекционной патологии у детей в последние годы является растущая антибиотикорезистентность и недостаточная эффективность широко применяемых антибактериальных препаратов. В этой связи уточнение причин этого явления и усовершенствование путей введения антибактериальных препаратов является приоритетным. В настоящее время установлено, что час-

тота устойчивости пневмококка к пенициллину зависит от минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата в крови: высокая устойчивость — при МПК менее 0,06 мкг/мл и крайне низкая — при МПК более 4 мкг/мл [8], что следует учитывать при выборе тактики антибактериальной терапии, к примеру, при пневмококковом менингите, когда назначение высоких доз препарата, по-прежнему, эффективно. Следует отметить, что при затяжном течении БГМ, осложненном венитрикулитами, эпидиматитами, грибковым менингитом, эффективным является введение антибиотиков через резервуар Оммаи, установленного под апоневроз, что обуславливает введение препарата непосредственно в очаг воспаления.

Особое место среди инфекционных заболеваний нервной системы у детей занимает менингококковая инфекция (МИ), которая среди детей имеет эпидемический характер, составляя 5,1 в 2011 г., 4,43 в 2012 г. на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, в отличие от спорадического характера заболеваемости среди всего населения в России (1–2 случая на 100 000 населения). По данным НИИДИ, за последние пять лет на долю детей в возрасте до 1 года приходится лишь 27% заболевших, 31% — на детей 1–3 лет жизни, 28% — на детей 4–12 лет [9, 10]. В последние годы возросла частота МИ среди подростков в возрасте 12–18 лет — до 11%. Обращает на себя внимание, что 20% случаев МИ протекало в виде менингококкемии, в 70% — в виде смешанной формы (менингококкемия и менингит), 6% — только в виде «чистого» менингококкового менингита. Частота локализованных форм имела место лишь в 2% случаев и 2% приходилось на редкие формы МИ, такие как поражение глаз в виде увеита. В последние годы изменилась и структура менингококков, вызвавших МИ. Так, если в 1990 г. преобладал менингококк серогруппы В, то в 2011 г. он составил лишь 36%, а возросла доля менингококка серогруппы А до 27% и менингококка серогруппы С до 27% (в 1990 г. они составляли 15% и 9% соответственно). С 2005 г. стали выявляться редкие серогруппы менингококков W135, X, Y, составив в 2011 г. 9% среди верифицированных случаев. Изменение серогруппового пейзажа менингококков, вызывающих МИ у детей, сопровождается изменением клинической картины заболевания с увеличением до 27% «атипичного» течения с развития катарального синдрома в течение 2–3 дней, умеренных симптомов интоксикации, субфебрильной температуры и поздним (позже 3 суток) появлением обильной геморрагической сыпи, что характерно для подростков. Каждый четвертый случай МИ у детей осложняется развитием септического шока, поздняя диагностика которого и неадекватная тактика ведения, как правило, является причиной летальных исходов. Опыт показывает, что гипертоксическая форма МИ (ГТФМИ) у детей — это курабельное состояние, за редким исключением молниеносного течения МИ, когда от начала заболевания, появления лихорадки до 40°C, сливной обильной геморрагической сыпи и кровотечений в первые 4–6 часов,

ребенок погибает через 18–24 часа на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. В НИИДИ за последние 20 лет отработан и внедрен в практику алгоритм лечения ГТФМИ, начиная с догоспитального этапа, предполагающий последовательное проведение организационных мероприятий, гормонотерапию, инфузионную терапию и антибактериальную терапию. Последняя проводится только в том случае, если налажена и проведена инфузионная терапия. Ключевым звеном в оказании помощи больному с ГТФМИ на догоспитальном этапе является немедленная инфузионная терапия, которая направлена на предупреждение гиповолемии и развитие полиорганной недостаточности. Следует отметить, что сосудистый доступ должен быть обеспечен в течение 60–90 секунд. При невозможности провести венепункцию, выполняется внутрикостная инъекция. Место пункции — передняя поверхность большеберцовой кости, 1–1,5 см ниже бугристости. Достоверность положения иглы определяется по получению костного мозга при аспирации. У детей грудного возраста — пяточная кость. Внутрикостное введение инфузионных растворов при септическом шоке является перспективным для улучшения исходов заболевания [11].

Особое место среди нейроинфекций у детей занимает энцефалиты (ЭФ), частота которых за последние 5 лет возросла до 19%, по сравнению с периодом 1990–2000 г. — 10%. Ежегодно в клинике нейроинфекций получают лечение от 28 до 47 детей с ЭФ (в среднем в год $36,4 \pm 7,8$ детей). Средний возраст детей составляет $5,3 \pm 1,1$ лет. Наиболее часто ЭФ отмечались в возрасте от 13 до 17 (28%) и от 4 до 6 лет (22,5%). Дети до 1 года составили 15,9%. В 64,8% случаев поражение головного мозга было изолированным, реже наблюдалось вовлечение и спинного мозга — энцефаломиелиты (33%). Одновременное поражение структур центральной и периферической нервной системы с развитием энцефаломиелополирадикулоневритов отмечалось у 2,2% детей. В 78% случаев причиной развития ЭФ явилась приобретенная, а в 19% — врожденная инфекция ЦНС, в 2% случаев был диагностирован аутоиммунный ЭФ [3, 12]. На основании локализации патологического процесса в структурах ЦНС были диагностированы: лейкоэнцефалиты (ЛЭ) у 75,8% пациентов с преимущественным поражением белого вещества, у 15,9% полиоэнцефалиты (ПЭ) и у 8,2% — панэнцефалиты (ПАНЭ). Следует отметить, что ЛЭ составили до 95% всех ЭФ среди детей в возрасте от 4 до 6 и от 13 до 17 лет, тогда как ПЭ — 1/2 случаев ЭФ до 1 года и 30% среди пациентов 7–12 лет. Возраст детей с ПАНЭ в 87% случаев был младше 3 лет. В возрастной группе до 1 года наиболее часто манифестировали врожденные ЭФ, которые проявлялись тотальным поражением структур головного мозга. Этиология ЭФ в 75,7% представлена вирусной, в 8,7% — бактериальной, а в 5,6% — вирусно-бактериальной инфекцией. Среди вирусных агентов доминировали вирусы семейства *Herpesviridae* (1, 2, 3, 4, 5 и 6 типов) до 76%. Наиболее час-

то ЭФ связаны с вирусом варицелла-зостер (VZV) — в 18% и смешанной герпесвирусной инфекцией — в 12% случаев. Среди бактериальных агентов до 69% составляли *Borrelia burgdorferi*. С целью максимальной расшифровки этиологии ЭФ обязательными биологическими субстратами для исследования являются кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), причем исследование целесообразно проводить различными методами, такими как ПЦР, методом иммуноцитохимии, методом иммуноферментного анализа с исследованием специфических иммуноглобулинов М и G, avidности иммуноглобулинов G. Опыт показывает, что ЭФ у детей имеют различный характер течения [3]. Преобладало острое течение (до 77%) с нарастанием симптомов в течение 3—14 дней с полным обратным регрессом в течение 1—2 месяцев. В 19% случаев имело место затяжное течение с повторными рецидивами или непрерывным прогрессированием длительностью от 2-х недель до 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 6—12 месяцев. У 7% детей диагностировалось хроническое течение, которое характеризовалось повторными рецидивами или непрерывным прогрессированием длительностью более 6 месяцев с последующей стабилизацией, частичным или полным регрессом в течение 1—3 лет. Установлено, что особенности клинических проявлений, характер течения и исходы ЭФ зависели от этиологии заболевания и возраста детей. При остром течении, в 50% случаев вызванном VZV, а также при затяжном течении (20%), в 1/3 ассоциированном с *B. burgdorferi*, дети младше 12 лет составляли до 80%. У детей с ветряночными энцефалитами в 82,9% случаев имела место микст-герпесвирусная инфекция (чаще в ассоциации VZV и герпес 6 типа). Необходимо отметить, что в последние годы на фоне эпидемии ветряной оспы в РФ (заболеваемость среди детей колеблется от 2000 до 5000 на 100 000 детей до 14 лет) частота поражения нервной системы составляет 27,5%, причем преобладают ЭФ. Хроническое течение ЭФ в 76% случаев было связано с вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирусом герпеса 6 типа (ВГ-6 типа) и превалированием заболевания среди детей старше 13 лет. ПЭ, как правило, имели место при заболеваниях, вызванных вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусами, а ПАНЭ — в 82% врожденной герпесвирусной инфекцией. Учитывая скудность и ограниченность противовирусных препаратов, разрешенных к применению у детей, а также частоту герпесвирусных инфекций в развитии ЭФ у детей, нами отработана следующая тактика ведения. При подозрении на герпесвирусную природу ЭФ или при неясной этиологии стартовым препаратом является зовиракс 30—45 мг/кг/сутки в/в капельно на 3 раза в сочетании с препаратом рекомбинантного интерферона альфа 2b вифероном в свечах по 500 000 — 1 млн. МЕ 2 раза/день, 10—14 дней. Интерфероны оказывают прямое противовирусное действие за счет блокирования транскрипции, подавление пролиферации клеток, активация функций НК клеток,

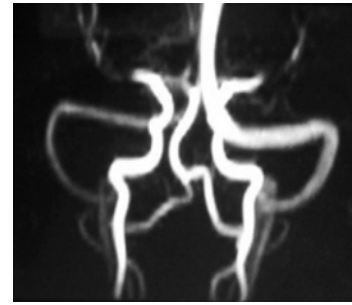


Рисунок 3. МР-ангиография больного Щ., 5 лет. Диагноз: Вирусный энцефалит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. Церебральный васкулит. Ишемические нарушения мозгового кровообращения, окклюзия средне-мозговых артерий с двух сторон

усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса [13]. Альтернативной схемой лечения вирусных энцефалитов является применение рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на ДНК-овые и РНК-овые вирусы в дозе 10 мг/кг/сут внутрь в сочетании с препаратами рекомбинантного интерферона альфа 2b. При подозрении на бактериальную природу ЭВ рекомендуется назначать цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон 100 тыс. ед/кг/сут). При остром течении ЭФ продолжительность этиотропного лечения составляет 2—4 недели в зависимости от тяжести заболевания, при затяжном — до 1,5—2 месяцев, при хроническом — до 3—4 месяцев. Учитывая продолжительность этиотропного лечения при затяжном и хроническом течении ЭФ, параллельно нами применяются системные энзимы, такие как вобэнзим в дозе 1 таблетка на 6 кг массы тела в сутки. Энзимы системного действия являются биологическими катализаторами биохимических процессов в организме, оказывают противовоспалительное, противоотечное, иммунорегуляторное действие, улучшают реологию крови, потенцируют действия противовирусных препаратов и антибиотиков, снижают их токсичность и побочное действие [14]. Благодаря многолетним научным исследованиям, установлено, что в патогенезе ЭФ в 75% случаев имеет значение развитие васкулита церебральных сосудов, приводящего к формированию очаговых изменений, как в сером, так и в белом веществе (рис. 3). Васкулит при ЭФ проявляется в большинстве случаев поражением мелких пенетрирующих сосудов, а более редко — окклюзией средних и крупных сосудов (3,3%) (рис. 4). Благодаря наблюдению пациентов в остром периоде и катамнезе на протяжении 5 лет и более, выявлено, что хроническое течение ЭФ у детей с трансформацией в рассеянный склероз имело место в 7,5% случаев (6 чел. в возрасте 13—17 лет из 80 наблюдений), причем в 5-и случаях при хронической смешанной герпесвирусной инфекции (вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа). Этот факт не является случайным, поскольку известно, что эти герпесвирусы вызывают систем-

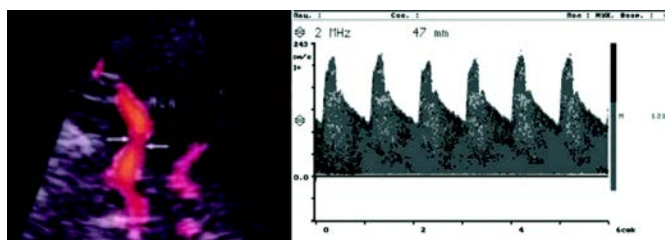


Рисунок 4. Результаты транскраниального дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга больного Р., 15 л. Диагноз: ветряночный энцефалит, церебеллярная форма. Стеноз средней мозговой артерии

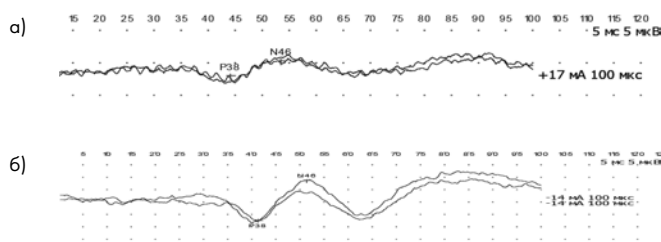


Рисунок 5. А. ССВП n. tib. больной М., 12 лет (диагноз: Герпетический энцефалит). Повышение латентности Р38 на 70%, снижение амплитуды коркового ответа Р38-N46 на 55%. В. ССВП в норме.

ную и интратекальную иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета, нейроэндокринную дисрегуляцию половых гормонов и гормонов стресса, что является основой для запуска аутоиммунных процессов [3]. В последние годы в отделе нейроинфекций НИИДИ широко применяется метод мультимодальных вызванных потенциалов (ВП), как неинвазивный, но высокоинформативный метод диагностики [15]. Использование метода ВП головного мозга у детей с ЭФ позволило получить в дополнение к структурной (МРТ) диагностике оценку функционального состояния и функциональных возможностей головного мозга. Диагностическая значимость ВП при инфекционном поражении ЦНС значительно повышается при проведении комплексной оценки ВП с учетом не только традиционно учитываемых показателей проводимости, а также амплитудных параметров корковых ответов [15]. Собственные исследования показали, что характер изменений ВП мозга при ЭФ у детей зависит от возраста: у детей до 6 лет преобладают нарушения показателей проведения, в то время как у детей старше 12 лет — нарушения показателей амплитуд соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), степень изменений которых зависит от этиологии заболевания. В диагностике функциональных нарушений при ЭФ значимость зрительных вызванных потенциалов составляет 87,5%, ССВП n. tibialis — 76,1%, ССВП n. medianus — 51,2%, акустических стволовых ВП — 54,3%, что в совокупности позволяет увеличить на 46,6% диагностику распространенности поражения ЦНС по сравнению с данными МРТ. ВП позволяют характеризи-

вать функциональную составляющую тяжести, течения и прогноза течения ЭФ у детей (рис. 5). На основе оценки латентностей и амплитуд ВП в острый период заболевания определен нейрофизиологический профиль острого, затяжного и хронического течения ЭФ у детей. Разработаны нейрофизиологические критерии прогнозирования течения и исходов ЭФ у детей на основе показателей степени снижения амплитуд корковых соматосенсорных вызванных потенциалов и продолжительности их нарушений в комплексе с данными клинико-неврологических нарушений, что позволило достоверно уточнить исход заболевания — до 83,8% [16].

Важное значение в проблеме ИЗНС у детей занимают серозные менингиты (СМ), частота которых за последние 5 лет составила 32%. Следует отметить, что преобладают вирусные СМ (до 75%) по сравнению с бактериальными (до 25%). В этиологической структуре СМ до 61% составляют энтеровирусы, до 7% — герпесвирусы (VZV, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6 типа, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа), до 6% — вирус клещевого энцефалита, до 10% — боррелии, до 2% — иерсинии, до 1% — микобактерии туберкулеза. Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) в настоящее время является одной из приоритетных в изучении, поскольку имеет место повсеместная распространенность, клинический полиморфизм, связанный с тропностью энтеровирусов к нервной системе, высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом. Эти обстоятельства явились основанием для введения в 2006 г. в РФ повсеместной обязательной регистрации случаев ЭВИ и энтеровирусных серозных менингитов, подтвержденных лабораторно [17]. Так, в 2012 г. в РФ заболеваемость ЭВИ составила 3,39 на 100 000 населения, а среди детей в возрасте до 14 лет — 18,29 на 100 000 детей соответствующего возраста, заболеваемость энтеровирусными СМ общая — 1,45 на 100 000 населения, среди детей до 14 лет — 7,47 на 100 000 детей до 14 лет. В связи с этиологической значимостью энтеровирусов в патологии человека в РФ в 2011 г. приняты к исполнению санитарные правила 3.1.2950–11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции», согласно которым обязательному обследованию на энтеровирусы подлежат лица с очаговой неврологической симптоматикой, менингеальными симптомами, сепсисом новорожденных небактериальной природы, ящуроподобным синдромом (HFMD-экзантема полости рта и конечностей), герпангиной, афтозным стоматитом, миокардитом, геморрагическим конъюнктивитом, увеитом, миалгией, другими заболеваниями (в том числе респираторным синдромом, гастроэнтеритом, экзантемой при возникновении групповой заболеваемости в детском организованном коллективе) [18].

Актуальная проблема нейроинфекций у детей — это невропатии, частота которых за период 2006–2012 гг., по данным НИИДИ, составила 20%, из них на долю полиневропатий приходилось 15%, остальные 85% — моно-

невропатии, связанные с поражением лицевого, тройничного нервов, седалищного и перонеального нервов. Невропатия лицевого нерва (НЛН) у детей составила до 76% среди мононевропатий, причем в 54,4% случаев заболевание имеет место у детей в возрасте 13–17 лет, в 25,3% — 8–12 лет, 10,8% — 4–7 лет, 9,5% — до 3 лет. В этиологии заболевания, наряду с преобладанием энтеровирусной природы — до 49,5%, реже определялись герпесвирусы — 11,2%, 52,6% — вирус гриппа, 11,7% — микст инфекция, 5,1% — *Borrelia burgdorferi*. Поражение нервной системы, вызванное *Borrelia burgdorferi*, является настолько патогномичным, что в РФ все больные с СМ и НЛН, поступающие в период сезонного подъема клещевых инфекций (апрель–октябрь) подлежат обязательному обследованию на *Borrelia burgdorferi*. Опыт авторов подтверждает целесообразность обследования всех пациентов с НЛН с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) для уточнения характера поражения, тяжести и уровня поражения [18]. ЭНМГ исследование при НЛН целесообразно проводить после 5 дня от начала заболевания для получения информативной оценки не только наличия блока проведения, но и постепенно формирующегося снижения (потери) невралной возбудимости (после 4 дня болезни). Именно степень потери невралной возбудимости определяет прогноз восстановления: снижение амплитуды М-ответа не более 33% прогностически благоприятно, снижение более чем на 66% — неблагоприятно, от 33 до 66% — относительно благоприятно. Показатели проводимости (латентность М-ответа) при НЛН у детей практически не нарушаются и диагностически не значимы. В восстановительный период наиболее информативным показателем мониторинга восстановления является амплитуда раннего ответа мигательного рефлекса на пораженной стороне. Показатель возбудимости лицевого нерва (амплитуда М-ответа) в этот период изменяется менее динамично. Проведение ЭНМГ при НЛН с учетом степени снижения моторных ответов m. nasalis и нарушения проведения по мигательному рефлексу позволяет установить степень поражения лицевого нерва уже в ранние сроки заболевания, что способствует определению объема проводимой терапии и прогнозированию течения и исходов заболевания. При тяжелых поражениях лицевого нерва ЭНМГ в восстановительный период заболевания способствует выявлению ранних признаков контрактуры мимической мускулатуры и патологической синкинезии вследствие аберрантной реиннервации мышц.

О заболеваемости полиневропатиями (ПНП) среди детей в РФ можно судить только по фрагментарным и расчетным сведениям, поскольку официальная регистрация отсутствует. Так, по России заболеваемость среди детей до 15 лет приблизительно составляет 0,1 на 100 000 детей до 15 лет, а летальность колеблется от 2 до 11% в зависимости от региона, тогда как в Санкт-Петербурге заболеваемость составляет 0,2 на 100 000 детей до

15 лет, летальных исходов за последние 15 лет среди детей не наблюдалось [19]. Проблеме ПНП у детей до 15 лет в последние годы уделяется пристальное внимание, поскольку ПНП входят в перечень заболеваний, которые подлежат регистрации как острый вялый паралич (ОВП) у детей до 15 лет, согласно эпиднадзору за ОВП и входят в статистику ОВП, наряду с такими заболеваниями, как полиомиелит, острый миелит, острая мононевропатия, травматическая невропатия и опухоль спинного мозга. В этой связи в рамках эпиднадзора за ОВП все пациенты с ПНП до 15 лет подлежат обязательному обследованию (фекалии) на полиовирусы двукратно в региональной референс лаборатории, ЭНМГ обследованию и наблюдению в катамнезе через 60 дней [19]. Ежегодно в клинику нейроинфекций поступает до 50–80 детей с подозрением на ОВП, из них частота диагностических ошибок составляет 48,2%, однако данный факт не отражает уровень квалификации врачей, а лишь подтверждает настороженность медицинского персонала в отношении своевременной диагностики полиомиелита, что обеспечивает качество эпиднадзора. Среди 387 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОВП в нашу клинику, до 34% составили дети с ПНП (44 чел). За период 2005–2012 гг. в клинике нейроинфекций наблюдалось 80 детей с ПНП. Среди заболевших до 55% составили дети до 12 лет, до 31% — 12–18 лет, 12% — до 7 лет, 2% — до 3 лет. Клинические варианты ПНП были различными: до 42% составили инфекционно-аллергические демиелинизирующие ПНП с подострым началом и нормальным ликвором, до 28% — синдром Гийена-Барре с подострым началом и белково-клеточной диссоциацией в ликворе, 11% — синдром Ландри, 7% — синдром Миллера Фишера, 12% — синдром Баннварта. В этиологии ПНП до 48% занимали энтеровирусы, 14% — вирус Эпштейна-Барр и вирус варицелла зостер, 3% — герпес 6 типа, 3% — иерсинии, 1% — кампилобактер еюни, 15% — *Borrelia burgdorferi*, 12% — неуточненной этиологии. Преобладало острое течение до 82%, подострое — 6%, хроническое — 12%. Хроническое течение имело место при ПНП, вызванной в 33% случаев боррелиями, в 33% — энтеровирусами, в 17% — вирусом Эпштейна-Барр, которые выявляли методом ПЦР и ИФА в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При проведении ЭНМГ мониторинга у детей с ПНП выявлено, что у пациентов с острым течением в ранний период нарастания симптомов имело место снижение аксональной возбудимости нервов нижних конечностей и наличие блоков проведения в проксимальных отделах нервов верхних конечностей, что является нейрофизиологическим критерием демиелинизирующего поражения. В период нарастания клинических симптомов отмечается отрицательная динамика большинства ЭНМГ показателей невралной проводимости, кроме показателя скорости проведения импульса (СПИ), который отстает от динамики клинических симптомов. В восстановительный период отмечается наиболее значимая динамика

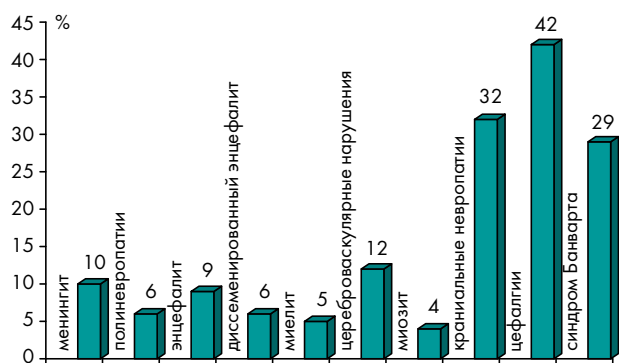


Рисунок 6. Структура нейроборрелиоза у детей (НИИДИ, 2011)

Н-рефлекса и удельного показателя временной дисперсии (УПВД). Поверхностная ЭМГ информативна для оценки распространенности поражения мышц верхних и нижних конечностей, игольчатая ЭМГ позволяет оценить аксональный характер поражения преимущественно в восстановительный период ПНП. Особенностью поражения верхних конечностей является нарушение проводимости в проксимальных отделах нервов, в то время как для нижних конечностей преобладает нарушение возбудимости дистальных отделов нервов. Авторами предложен удельный показатель временной дисперсии — интегральный показатель невралной проводимости, позволяющий не только повысить чувствительность ЭНМГ метода в диагностике ПНП, включая субклиническую стадию, но и оценить динамику течения заболевания и эффективность терапии ПНП [18]. В ходе многолетнего исследования выявлено, что модальность и характер невралного поражения ПНП определяется этиологией ПНП: при иерсиниозной и гриппозной ПНП больше страдают сенсорные волокна, при герпетической — моторные. Аксональный характер поражения преобладает при боррелиозных и герпетических ПНП. При иерсиниозной инфекции выявлена сенсорная полинейропатия, преимущественно аксонального характера, со снижением амплитуд сенсорных ответов у 77% пациентов ниже нижней границы нормы для икроножного нерва (< 30 мкВ) и снижением СПИ сенсорной у 31% (< 34 м/с). Авторами разработаны ЭНМГ критерии оценки начальных признаков восстановительных процессов при ПНП, которые включают положительную динамику показателей невралной проводимости по медленно- и быстропроводящим волокнам на трех участках нервов (дистальном, среднем и проксимальном) минимум 2-х ЭНМГ показателей более чем на 10% хотя бы по одному нерву [15, 18].

Особое место в последние годы нами уделяется проблеме полиневропатии критических состояний (ПКС), под которой понимается полиневропатия, возникающая как следствие системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности у пациентов, находящихся в коме при длительном пребывании на ИВЛ. По данным НИИ

детских инфекций за период 2009—2011 гг. частота ПКС составила 19% (12 пациентов из 62 детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии), причем имело место ее развитие на 5—7 день пребывания больных на ИВЛ. Клиническими проявлениями являлись развитие диффузной мышечной слабости, слабости дыхательных мышц, развитие парезов и параличей, мышечной атонии, снижение сухожильных рефлексов. Следствием развития ПКС явилась невозможность снять пациентов с искусственной вентиляции легких после выхода из комы. Электромиографическая картина является основой диагностики ПКС. Авторами установлено, что ПКС характеризовалась снижением амплитуд мышечных ответов (М-ответов) и сенсорных потенциалов нервов, сохранностью скорости проведения импульса (СПИ) по нервным волокнам. В настоящее время уточняются причины развития ПКС и отрабатывается тактика ведения этих пациентов: раннее назначение антихолинэстеразных препаратов, витаминов группы В (В1, В6, В12) при выявлении ЭНМГ-признаков ПКС [11].

Инфекционное поражение спинного мозга у детей выявлялось в 2% случаев в структуре ИЗНС (за период 2006—2012 гг. 98 пациентов из 4900 детей с нейроинфекциями). Из 98 детей с поражением спинного мозга из них острый поперечный миелит имел место в 13,3% наблюдений, вакцинассоциированный полиомиелит в периоде реконвалесценции в 7,1%, инфекционные миелопатии или согласно МКБ X (G 56.9 — G 57.9) мононевропатия конечностей у детей (ранее именуемые полиомиелитоподобные заболевания у детей раннего возраста) — в 80%. Заболеваемость вакцинассоциированным полиомиелитом в РФ в последние годы сведена к нулю, поскольку в 2008 году введена вакцинация инактивированной полиомиелитной вакциной, однако в 2006 г. имело место 9 случаев, в 2007 г. — 6 случаев, в 2008 г. — 3 случая, в 2009 — 0, в 2010 г. — 5 случаев, 2011 и 2012 гг. — 0 случаев. Случаи поперечного миелита были обусловлены в 65% — энтеровирусами, в 13% — вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом варицелла зостер, в 7% — боррелией, в 16% — неуточненная этиология. Причиной развития инфекционных миелопатий в 72% были энтеровирусы (в 77% — 68—71 серотипов), в 19% — герпесвирусы, реже боррелии (4%), вирусы гриппа (1,6%), иерсинии (3%).

Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, у детей составили 15,2%, причем в структуре до 79% занимает боррелиоз, до 12% — клещевой энцефалит, до 9% — микст инфекция. Однако на территории РФ установлено, что на 100 укушенных клещами приходится 1 случай клещевого энцефалита (КЭ), до 7—10 случаев иксодового клещевого боррелиоза, 3 случая — эрлихиоза, 2 случая риккетсиоза, 1 случай бабезиоза, 1 случай гранулоцитарного анаплазмоза. Заболеваемость (ИКБ) в РФ имеет региональные особенности. Так, заболеваемость по РФ среди детей в возрасте до 14 лет составила в

2012 г. — 3,61, в Санкт-Петербурге — 10,25. Зараженность клещей боррелиями на территории Санкт-Петербурга и пригородов составила в 2012 г. 28,1%. У детей на долю эритемных форм приходилось 66%, 34% — безэритемные формы. В последние годы, наряду с заболеваниями, вызванными *Borrelia burgdorferi*, в 5% случаев диагностирована *Borrelia miyamotoi*, вызвавшая безэритемные формы боррелиоза [20]. Частота нейроборрелиоза у детей в период диссеминации (ИКБ) составила 32%, причем в структуре до 42% составили цефалгии, до 29% — синдром Баннварта (рис. 6). Анализ случаев хронических форм ИКБ, прошедших через клинику нейроинфекций НИИДИ, позволил выявить преобладание нейроформ (до 54,1%) по сравнению с поражением кожи (12,5%), сердца и суставов (10,4%), печени (2%). В структуре хронического нейроборрелиоза преобладали энцефалопатии (37,1%), полирадикулонейропатии (34,2%), эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), цереброваскулярные нарушения (8,7%). Цереброваскулярные нарушения при ИКБ закономерны, поскольку многочисленными исследованиями доказано развитие васкулитов при боррелиозной инфекции. У детей обращало на себя внимание наличие преходящих ишемических нарушений, развившихся на фоне умеренных менингеальных симптомов, постоянных или преходящих парезов черепных нервов. С помощью МРТ диагностики выявлялись тромбозы магистральных сосудов, что представлено на рис. 7 у больного Ф., 5 лет, находившегося на лечении в НИИ детских инфекций с диагнозом: Первично-хроническое течение ИКБ. Нейроборрелиоз. Церебральный васкулит. Описаны случаи развития бокового амиотрофического синдрома при ИКБ, развитие нервно-мышечных заболеваний [21]. Доказано существование боррелий в виде вегетативных форм, у которых наряду с отсутствием клеточной стенки имеет место ее наличие, в виде L-форм, персистенция боррелий в эндотелии сосудов, с чем связана хронизация заболевания и необходимость длительной антибактериальной терапии [22]. Авторами отработана и на протяжении 11 лет применяется двухэтапная тактика антибактериального лечения детей с ИКБ: на первом этапе применяются цефалоспорины 3 поколения (внутримышечно цефтриаксон, 10—14 дней), после окончания курса вводятся пенициллины пролонгированного действия (ретарпен, экстенциллин) 1 раз в 2 недели длительностью 3—9 мес. в зависимости от особенностей течения и органности поражения с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции [21]. В связи с социальной значимостью ИКБ с 2011 г. в РФ введена химиопрофилактика ИКБ, которая проводится при укусе инфицированным клещом. Опыт авторов свидетельствует об эффективности схемы, предполагающей либо парентеральное введение цефалоспоринов в течение 3 дней, либо однократное введение пенициллинов пролонгированного действия. Среди инфекций,

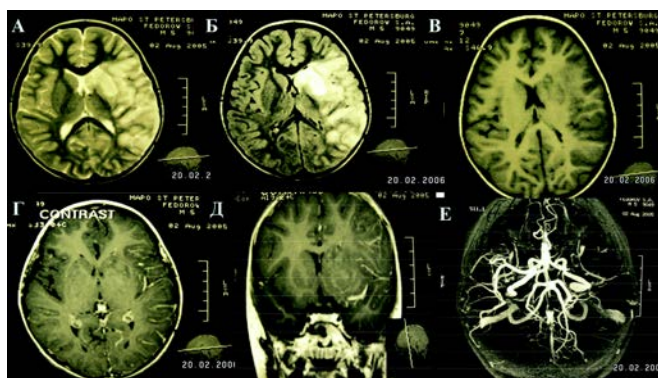


Рисунок 7. МРТ больного Ф., 5 лет. Диагноз: Первично-хроническое течение ИКБ. Нейроборрелиоз. Церебральный васкулит. Окклюзия левой средне мозговой артерии. Ишемический инсульт слева. А) T2-ВИ, аксиальная плоскость, Б) FLAIR-ВИ, аксиальная плоскость, В) T1-ВИ, аксиальная плоскость, до контрастирования, Г) T1 ВИ, аксиальная плоскость, после контрастирования, Д) T1 ВИ, корональная плоскость, после контрастирования Е) МР-ангиография. Окклюзия левой средне мозговой артерии

передаваемых клещами, КЭ у детей занимает второе место. На территории РФ циркулируют все 3 известных штамма вируса КЭ: западно-европейский генотип вируса с прототипным штаммом «Найдорфл», сибирский генотип вируса: восточно-сибирский с прототипным штаммом «Айна», урало-сибирский с прототипным штаммом «Лесопарк-11», дальневосточный генотип вируса с прототипным штаммом «Софьин». Заболеваемость КЭ детей в возрасте до 14 лет в 2012 г. составила 1,38 на 100 000 детей соответствующего возраста. Ежегодно через клинику нейроинфекций проходит от 10 до 20 случаев КЭ у детей. За 10 лет наблюдалось 192 случая заболевания, из них 33% имели место среди детей 7—9 лет, 22,9% — 10—12 лет, 13% — 13—15 лет, 17,2% — 4—6 лет, 16—18 лет — 9,3%, 4,2% — до 3 лет. В структуре клинических форм на



Рисунок 8. Больной В., 15 лет. Диагноз: Клещевой энцефалит, полиоэнцефаломиелитическая форма, вторично-прогредиентное хроническое течение, амиотрофическая форма

Таблица 1. Частота клинических синдромов при менингоэнцефалитической и полиоэнцефаломиелитической формах КЭ у детей

Формы КЭ Клинические синдромы	Менингоэнцефалитическая форма (n = 18)		Полиоэнцефаломиелитическая форма (n = 6)	
	n	%	n	%
1. Лихорадка выше 38°C	18	100,0	6	100,0
2. Общемозговые симптомы:	18	100,0	5	83,3
• рвота	18	100,0	4	66,6
• головная боль	18	100,0	5	83,3
• нарушение сознания	18	100,0	4	66,6
— сомноленция	10	55,6	2	33,3
— сопор	6	33,3	2	33,3
— кома	2	11,1	0	0
3. Судороги:	12	66,7	1	16,6*
• генерализованные тонико-клонические	11	61,1	0	0
• фокальные (джексоновские, адверсивные)	5	27,8	1	16,6
4. Акинетико-ригидный синдром	3	16,6	0	0
5. Центральные парезы и параличи	18	100,0	1	16,6*
6. Вялые парезы и параличи:	0	0	6	100,0
• мышц шеи	0	0	5	83,3
• верхних конечностей и плечевого пояса	0	0	5	83,3
• нижних конечностей и тазового пояса	0	0	1	16,6
7. Мозжечковые расстройства	14	77,7	3	50,0
8. Нарушение функции черепных нервов (3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12)	4	22,2	6	100,0*
9. Гиперкинезы (миоклонические, хореоформные)	3	16,6	1	16,6
10. Кортиковые нарушения:	5	27,8	0	0*
• амнезия	5	27,8	0	0
• афазия	3	16,6	0	0
• аграфия	3	16,6	0	0
• акалькулия	3	16,6	0	0

* — достоверные различия при $p < 0,05$

долю очаговых форм приходится 17%, менингеальных форм — 32%, лихорадочных форм — 51%. Очаговые формы отличались преобладанием менингоэнцефалитической формы (75%), реже полиоэнцефаломиелитической (25%). Особенности клинических проявлений в зависимости от формы КЭ представлены в таблице 1. Наиболее тяжело протекали случаи с развитием в остром периоде миоклоний в паретичных конечностях, в мимической мускулатуре лица и более редко — глазных яблок [21]. Миоклонии обычно распространялись с дистальных отделов конечностей на проксимальные, развивались по гемитипу, у 9 детей усиливались и перерастали в эпилептический припадок. При таком течении можно говорить о развитии эпилепсии Кожевникова уже в остром периоде заболевания. Кроме миоклоний имели место у трети детей развитие гиперкинезов другого характера — хореоататоза, торсионной дистонии, у двух больных воз-

ник акинетико-ригидный синдром. Летальность при менингоэнцефалитической форме КЭ в РФ составляет 5—15%, прогрессирующее течение встречается у 1—15% пациентов. Хронически-прогрессирующее течение заболевания является одним из самых тяжелых исходов КЭ и у детей имело место в 7,8% случаев (15 детей из 192), причем первично-хроническое течение имело место в 13% (2 случая) и вторично-хроническое в 87% (13 случаев). Хроническое течение характеризовалось развитием синдрома эпилепсии Кожевникова (5 детей), гиперкинетической формы (3 чел.), прогрессирующего полиоэнцефаломиелита (4 чел.). Изолированное нарастание вялых параличей является более редкой формой хронизации КЭ и характеризуется развитием парезов мышц шеи, рук, нарушением функции 7, 5, 9, 10, 11 и 12 черепных нервов, что указывает на амиотрофическую форму КЭ, которая имела место у 3-х пациентов среди наших наблю-

дений (рис. 8). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при КЭ в 60—84% случаев выявляет очаги, локализующиеся в подкорковых структурах, в таламусах, реже — в стволе, спинном мозге и кортикально-субкортикальных отделах белого вещества больших полушарий. Авторами отработана и внедрена в практику терапевтическая тактика КЭ у детей, предполагающая обязательное проведение комплексной терапии: этиотропной, патогенетической и симптоматической. Этиотропная противовирусная терапия включает применение рекомбинантного интерферона (виферона в свечах, интераль, реаферон и др.) в сочетании с пероральным курсом рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на РНК- и ДНК-вирусы. Сроки и дозы определяются возрастом ребенка и клинической формой заболевания. Для закрепления терапевтического эффекта и для коррекции дефицита клеточного Th1 типа иммунного ответа и поддержания противовирусного иммунитета в период ранней реконвалесценции после основного курса этиотропной терапии рекомендуется назначение противовирусного препарата анаферон детский, причем при лихорадочной форме в течение 1 месяца, при менингеальной форме — в течение 3 месяцев, при очаговых и хронических формах до полугода. Сроки назначения определяются средними сроками персистенции вируса КЭ при разных формах, а также сроками сохранения в крови специфических иммуноглобулинов М до сероконверсии в иммуноглобулин G, выявляемой в динамике заболевания. При очаговых формах в острый период проводится пульс-терапия гормонами до 3—5 дней, применяются внутривенные иммуноглобулины G. Патогенетическая терапия предполагает применение ИВЛ, противоотечных (маннитол, дексазон, диакарб), в сочетании с энергетическими препаратами (карнитин и его аналоги, элькар), ноотропными препаратами комплексного действия (глиатилин, пантогам 50—70 мг/кг/сут), антигипоксантных (цитоплавин в дозе 0,6 мл/кг/сут № 7—10, актовегин), сосудистых (цитоплавин, сулодексид), цитокинотерапию рекомбинантным интерлейкином 2 (ронколейкин в дозе 0,5 мг/сутки № 3—5 в зависимости от тяжести КЭ) [23]. Опыт показывает, что данная терапевтическая тактика способствует предупреждению хронизации инфекционного процесса, ранее достигающей 25% при очаговых формах на фоне традиционного применения противоклещевого иммуноглобулина. С 2003 г. авторами отработана и внедрена в практику тактика неспецифической химиопрофилактики КЭ, предполагающая при покусе клеща, инфицированного вирусом КЭ, применение противовирусного препарата анаферон детский 21 день [21].

Заключение

Таким образом, нейроинфекции у детей остаются самой тяжелой социальной проблемой. Причинно-следственная связь между инфекционным фактором и заболеванием нервной системы у детей является ключевой в

формировании особенностей течения и исходов заболевания. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основными путями решения которых являются непрерывный клинико-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза и адресное совершенствование терапевтической тактики с использованием новых медикаментозных средств, что способствует улучшению исходов. Только консолидация усилий педиатров, неврологов, инфекционистов, реаниматологов, эпидемиологов, вирусологов, микробиологов позволит решать проблемные вопросы в перспективе.

Литература:

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Гусева Е.И. и др. Раздел «Нейроинфекции» Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скрипченко Н.В. — С. 853—890. [Neurology. National guideline / under red. Gusev E. I. et al. Division «Neuroinfections» Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skripchenko N.V. — P. 853—890.]
2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М.: Медицина. — 2003. — 376 с. [Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial purulent meningitis in children. — M.: Medicine. — 2003. — 376 p.]
3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. — М.: Медицина. — 2004. — 346 с. [Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. — M.: Medicine. — 2004. — 346 p.]
4. Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 2010. — 22 с. [Egorova E.S. Clinical and laboratory characteristics of vasculitis in children with neuroinfections / synopsis PhD. St. Petersburg, 2010. — 22 p.]
5. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Ж-л Инфектологии. — Т. 2. — № 1. — 2010. — С. 7—18. [Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infectious vasculitis: their role in organ pathology. J Infectology. — V. 2. — № 1. — 2010. — P. 7—18.]
6. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. с соавт. Цитокинотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей. Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — № 4. — 2011. — С. 39—48. [Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. et al. Cytokine therapy of bacterial purulent meningitis in children. Scientific-practical journal «Neurosurgery and neurology of childrens age». — № 4. — 2011. — P. 39—48.]
7. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 4. — С. 83—88. [Geleznikova G.F., Skripchenko N.V. Factors of immune protection in cerebrospinal liquid in viral infections of central nervous system. J Neurology and psychiatry named by S. S. Korsakov. — 2012. — V. 112. — № 4. — P. 83—88.]
8. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae*, клиническая значимость результатов. Антибиотики и химиотерапия. —

2010. — Т. 55. — № 1–2, 12–20. [Savinova T.A., Sidirenko S.V., Budanov S.V., Grudinina S.A. Dynamics of beta-lactame antibiotic resistance among *Streptococcus pneumoniae*, clinical meaning of the results. *Antibiotics and chemotherapy*. — 2010. — V. 55. — № 1–2. — P. 12–20.]
9. Бактериальные менингиты у детей. Медицинское пособие / Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Команцев В.Н. с соавт. — СПб., 2012. — 66 с. [Bacterial meningitis in children. Medical guideline / Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Komantsev V.N. et al., St. Petersburg. — 2012. — 66 p.]
10. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика). Методические рекомендации / под ред. академика РАМН Лобзина Ю.В., СПб. — 2009. — 60 с. [Meningococcal infection in children (epidemiology, clinic, diagnostics, therapy and prophylaxy). Medical guideline / under red. academician RAMS Lobzin Y.V., St. P. — 2009. — 60 p.]
11. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): Медицинское пособие / Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Вильниц А.А. с соавт. — СПб. — 2013. — 72 с. [Medical emergency in neuroinfections in children (clinic, pathogenesis, diagnostics, therapy). Medical guideline / Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A. et al., St. P. — 2013. — 72 p.]
12. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. академика РАМН Лобзина Ю.В. — СПб. — 2013. — 102 с. [Congenital infections: clinic, diagnostics, treatment, prophylaxis. Textbook for doctors. 2 edition, mended and completed /under red. academician RAMS Lobzin Y.V., St. Petersburg. — 2013. — 102 p.]
13. Малиновская В.В., Деленя Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон: руководство для врачей. — М., 2007. — 87 с. [Malinovskaya V.V., Denelyan N.V., Arnenko R.Y. Viferon: Medical guideline. — M., 2007. — 87 p.]
14. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Иванова М.В. с соавт. Тактика системной энзимотерапии при нейроинфекциях у детей. Ж-л Нейроиммунология, том X. — № 1–2. — 2012. — С. 47–54. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Ivanova M.V. et al. System enzyme therapy tactics in neuroinfections in children. *J Neuroimmunology*. — V. 10. — № 1–2. — 2012. — P. 47–54.]
15. Команцев В.Н. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей / В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина, Г.П. Иванова // Патент Российской Федерации № 2295281. — 20.03.2007 г. — 9 с. [Komantsev V.N. Evaluation method of severity of inflectional defeat CNS in children / V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, M.V. Savina, G.P. Ivanova // Patent of Russian Federation № 2295281. — 20.03.2007. — 9 p.]
16. Скрипченко Н.В. Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей № 2008116896 от 15.04.2009 г. (Скрипченко Н.В., Савина М.В., Иванова Г.П., Григорьев С.Г.) [Skripchenko N.V. Prognistic method of viral encephalitis outcomes in children № 2008116896 from 15.04.2009. (Skripchenko N.V., Savina M.V., Ivanova G.P., Grigorjev S.G.)]
17. Энтеровирусные инфекции. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., СПб. — 2012. — 432 с. [Enteroviral infection diseases. Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Murina E.A., St. Petersburg. — 2012. — 432 p.]
18. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей — М.: Медицина. — 2006. — 567 с. [Skripchenko N.V., Komantsev V.N. Infection diseases of peripheral nervous system in children. — M.: Medicine. — 2006. — 567 p.]
19. Приказ МЗ РФ № 56 от 24.02.1997 г. «О введении регистрации острых вялых параличей». [Order of Ministry of Health RF № 56 от 24.02.1997 «About the start of acute flaccid paralysis registration».]
20. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Клинико-лабораторные особенности иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B.miyamotoi* у детей. Ж-л Инфектологии. — Т. 2. — № 2. — 2010 С. 35–40. [Skripchenko N.V., Balinova A.A. Clinical and laboratory features of ixodes tick-born *B.miyamotoi* borreliosis in children. *J Infectology*. — V. 2. — № 2. — 2010. — P. 35–40.]
21. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. — М.: Медицина. — 2008. — 422 с. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-born infections in children. — M.: Medicine. — 2008. — 422 p.]
22. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал Инфектологии. — Т. 4. — № 2. — 2012. — С. 5–15. [Skripchenko N.V., Balinova A.A. Latest conception about ixodes tick-born borreliosis. *J Infectology*. — V. 4. — № 2. — 2012. — P. 5–15.]
23. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. с соавт. Цитокино-терапия при лейкоэнцефалитах у детей Ж-л Нейроиммунология. — Т. 8. — № 3–45. — 2010. — С. 31–39. [Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. et al. Cytokine therapy in leukoencephalitis in children. *J Neuroimmunology*. — V. 8. — № 3–45. — 2010. — P. 31–39.]

Уважаемые коллеги!

Убедительная просьба придерживаться правил оформления статей!

Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.detinf.ru

Статьи направлять по электронной почте,

E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru