

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель научно-технического совета  
министерство здравоохранения

\_\_\_\_\_ Ш.К. Атаджанов

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

**БЕРДИЕВА ХИЛОЛА УМАРЖАНОВНА**

**КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

Ташкент - 2025 год

Клинико-нейровизуализационные особенности энцефалитов у детей: монография для врачей общей практики, педиатров и неврологов / Бердиева Х.У. – Ташкент 2025. 110 с.

Монография состоит из введения, 5 глав основной части и заключения. В настоящее время острые нейроинфекции продолжают представлять серьезную угрозу для здоровья человека. В структуре общей патологии нервной системы удельный вес инфекций составляет около 40%. При этом менингиты и менингоэнцефалиты являются наиболее частыми клиническими формами нейроинфекционных заболеваний. В мире, для повышения эффективности мероприятий по диагностике и энцефалитов у детей, проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение фундаментальных основ развития неврологических осложнений, разработку и усовершенствование методов диагностики с применением современных методов обследования. Большое внимание уделяется вопросам изучения проблем ранней диагностики неврологических нарушений и их предотвращение; определению причин неудовлетворительных результатов лечения; усовершенствованию методов профилактики на основе современных методов исследования. Таким образом, данная работа представляет собой значимый вклад в изучение клинико-патогенетических особенностей энцефалитов у детей и может быть полезна как для практикующих врачей, так и для исследователей в области неврологии и педиатрии.

# СОДЕРЖАНИЯ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)</b> .....	7
<b>1.1. Современные представления этиопатогенеза энцефалитов</b> .....	7
<b>1.2. Клинические особенности энцефалитов у детей</b> .....	12
1.3. Диагностика энцефалитов у детей.....	16
<b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ</b> .....	23
2.1. Характеристика обследованного контингента .....	23
2.2. Клинико-лабораторные методы исследований.....	25
2.2.1. Клинико-anamnestические и неврологические исследования .....	25
2.2.2. Электроэнцефалография.....	27
2.2.3. Магнитно-резонансная томография .....	28
2.2.4. Нейропсихологические исследования.....	31
2.2.5. Иммунологические методы исследования.....	38
2.3. Статистический анализ полученных результатов .....	40
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ</b> .....	41
3.1. Диагностика клинических проявлений первичных и вторичных энцефалитов у детей в зависимости от длительности болезни.....	41
<b>ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ</b> .....	49
4.1. Диагностические МРТ-паттерны при энцефалитах у детей .....	49
4.2. Диагностические изменения ЭЭГ показателей при энцефалитах у детей.....	51
4.3. Корреляционные взаимосвязи между клиническими и параклиническими данными энцефалита у детей.....	56
4.4. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей от 3 месяцев до 3 лет с помощью шкалы Бейли.....	57
<b>4.5. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей от 4 до 17 лет</b> .....	59
<b>ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ</b> .....	67
5.1. Диагностика и дифференциально-диагностические критерии первичных и вторичных энцефалитов у детей .....	74
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	80
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	96

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

СВД - синдром вегетативной дисфункции

ТашПМИ – Ташкентский педиатрический медицинский институт

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

ПЭ – первичный энцефалит

ВЭ – вторичный энцефалит

ВПГ — вирус простого герпеса

ВЭБИ — вируса Эпштейна–Барр инфекция

ВЭБЭ — вирус Эпштейна–Барр энцефалит

ГКС — глюкокортикостероиды

ГЭ — герпетический энцефалит

КЭ — клещевой энцефалит

ЛБ — Лайм-боррелиоз

ПСПЭ — подострый склерозирующий панэнцефалит

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

ЭФ - энцефалит

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Среди всех вирусных нейроинфекций доля энцефалитов составляет около 20%. Заболеваемость энцефалитов в мире колеблется от 3,9 до 7,5 на 100000 детского населения [1]. Согласно данным ВОЗ «... 75% всех случаев вирусных поражений ЦНС (менингиты, энцефалиты) приходится на детей до 14 лет». Для детского возраста данная патология характеризуется особой тяжестью, большой частотой неврологических осложнений и высокой летальностью.

В мире, для повышения эффективности мероприятий по диагностике и энцефалитов у детей, проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение фундаментальных основ развития неврологических осложнений, разработку и усовершенствование методов диагностики с применением современных методов обследования. Большое внимание уделяется вопросам изучения проблем ранней диагностики неврологических нарушений и их предотвращение; определению причин неудовлетворительных результатов лечения; усовершенствованию методов профилактики на основе современных методов исследования.

За годы независимости, в нашей стране, качественно улучшился уровень оказания медицинской помощи населению, осуществлены целенаправленные широкомасштабные меры для эффективного лечения заболеваний, внедрены современные технологии, позволившие получить ощутимые положительные результаты. В настоящее время, согласно **Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах**, намечается дальнейшее улучшение оказания медицинской помощи населению страны, в том числе и при энцефалитах у детей, за счет расширения применения современных технологий, что позволит повысить качество жизни больных<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017 — 2021 г.г.»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №УП -4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания неотложной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан»<sup>2</sup>, №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

---

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)**

## **1.1. Современные представления этиопатогенеза энцефалитов**

В настоящее время острые нейроинфекции продолжают представлять серьезную угрозу для здоровья человека. В структуре общей патологии нервной системы удельный вес инфекций составляет около 40%. При этом менингиты и менингоэнцефалиты являются наиболее частыми клиническими формами нейроинфекционных заболеваний [72, 99].

Изучение острых нейроинфекций невозможно без идентификации их возбудителя. Этиологическая расшифровка имеет важное практическое значение, поскольку позволяет провести дифференциальный диагноз между вирусным, бактериальным, грибковым и паразитарным поражением мозга, применить адекватную терапию, оценить прогноз и эпидемиологическую ситуацию по отдельным инфекциям на конкретной территории. Особое значение эта деятельность имеет для развивающихся систем эпидемиологического надзора, являющихся основой эффективного управления (контроля) инфекционной заболеваемостью [11, 72, 99]. Несмотря на достигнутые успехи в этиологической расшифровке нейроинфекций значительную долю продолжают составлять энцефалиты неясной этиологии, которые относятся к группе т.н. «нерегистрируемых» инфекций.

Вместе с тем, на фоне роста вторичных иммунодефицитов и оппортунистических инфекций в последние годы значительно возросла роль вируса простого герпеса I и особенно II типов, цитомегаловируса (ЦМВ), токсоплазм, а также грибов рода *Candida*, *Aspergilla* [47,48,49,50,51]. В связи с этим представляет особый интерес установление вклада основных возбудителей оппортунистических инфекций в формирование инфекционной патологии мозга.

Спорадическая заболеваемость менингитами и менингоэнцефалитами остается относительно высокой, заболевания нередко протекают в тяжелой и осложненной форме [72,82]. Серьезные резидуальные изменения,

проявляющиеся в формировании в последующем астеновегетативного синдрома и гидроцефалии, способны привести к инвалидизации пациентов [81]. Дополнительную значимость проблеме острых нейроинфекций придает экономический аспект: на противоэпидемические мероприятия, терапию самого заболевания и его последствий затрачиваются огромные средства [179].

Необходимость настоящих исследований диктовалась запросами практического здравоохранения в целях оптимизации диагностики и профилактики оппортунистических инфекций.

Острые вирусные энцефалиты среди всех вирусных нейроинфекций составляет около 20%. В мире среди детского населения заболеваемость вирусных энцефалитов колеблется от 3,9 до 7,5 на 100000 [Boss J., Esiri M.M. *Viral*. 2004.]. По данным ВОЗ, 75% всех случаев вирусных поражений ЦНС (менингиты, энцефалиты) встречается у детей до 14 лет [Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. 1990]. В детском возрасте данная патология характеризуется особой тяжестью, высокой частотой неврологических осложнений и летальностью [Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. 2004.].

Заболеваемость энцефалитами по данным ВОЗ составляет 7-9 случаев на 100 000 населения. Вирусные энцефалиты составляют до 80-89% среди всех этиологических агентов, вызывающих данное заболевание. Остальные 10-11% приходится на других инфекционные агенты (бактерии, риккетсии, анаплазмы, эрлихии, простейшие, грибы, гельминты). Наиболее часто у детей наблюдаются клинические формы, протекающие с изолированным поражением вещества головного мозга до 65-70%, реже встречаются – энцефаломиелиты, оптикоэнцефаломиелиты и в 2-4% случаев – энцефаломиелополирадикулоневриты.

В США ежегодно регистрируется около 20 000 случаев ЭФ, большая часть из них – арбовирусные. Частота регистрации различных этиологических форм ЭФ зависит от территориальноэкологических, климатических факторов, экономического состояния страны и охвата вакцинацией. Отдельную группу

представляют поствакцинальные ЭФ, частота которых с разработкой современных вакцин постоянно снижается. Частота ЭФ смешанной этиологии (вирусно-бактериальной) чаще наблюдается при трансмиссивном пути инфицирования, что связано с инфицированностью переносчиков несколькими инфекционными агентами (вирусами, бактериями, риккетсиями, анаплазмами). Вирусно-вирусные поражения наиболее часто можно наблюдать при ВИЧ-инфекции в случаях развития оппортунистических инфекций.

Согласно данным ВОЗ, 75% всех случаев вирусных поражений ЦНС (менингиты, энцефалиты) приходится на детей до 14 лет [Петрухин А.С. 2009.].

Энцефалиты характеризуются воспалительными процессами в нейронах и нервных волокон, вызванными непосредственным воздействием возбудителя. Энцефалитам относятся поражения головного мозга, вызванные инфекционным, аллергическим или токсическим повреждением стенок сосудов головного мозга. Нередко отмечается отсутствия признаков истинного воспалительного процесса в мозговой ткани, а дистрофические изменения нервных клеток наступают вторично вследствие нарушения гемодинамики и ликвороциркуляции. Этиология вирусных энцефалитов мультифакториальный, который приводит к поражению вещества головного мозга воспалительного генеза с преобладанием симптомов очагового поражения ЦНС при наличии или отсутствии менингеальных и общеинфекционных признаков.

Актуальность данной патологии у детей обусловлена особой тяжестью, высоким уровнем летальности и большой частотой неврологических осложнений приводящий к инвалидизации с неблагоприятным прогнозом (Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н.1990, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Caruso J.M., Tung G.A., Gascon G.G. et al.2000).

Классификация энцефалитов обусловленная на этиопатогенетическом принципе. Энцефалиты делятся на первичные, т.е. вызываемые в частности

нейротропными вирусами, вторичные - развивающиеся на фоне основного заболевания, а также хронические дегенеративные заболевания ЦНС, предположительно вирусного происхождения. Первичные энцефалиты делятся на вирусные (герпетический, энтеровирусный, цитомегаловирусный, аденовирусный) и на арбовирусные (клещевой, комариный). Вторичные энцефаломиелиты являются острыми монофазными демиелинизирующими заболеваниями, возникающими преимущественно после экзантемных и респираторных вирусных заболеваний, также после вакцинации. Среди постинфекционных энцефалитов, развивающихся у детей, наиболее часто встречаются энцефалиты вызванные вирусами эпидемического паротита, кори, краснухи и ветряной оспы (Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. 2007, Гузев В.И. 1998, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, De Jong M.D., Bach V.C., Phan T.Q. et al.2006, Gendelman H.E., Persidsky Y. 2005).

Вирусные энцефалиты в зависимости от источника инфекции разделить на 3 группы:

1) *трансмиссивные* (арбовирусные энцефалиты), клещи, комары, москиты являются переносчиками для этой группы, характерна сезонность (весеннее-летне-осенняя);

2) *зооантропонозные* — переносчиками которых являются млекопитающие (например, грызуны). Заболеваемость определяются контактами человека с грызунами;

3) *антропонозные* - вызываются группой вируса герпеса, вирусами кори, краснухи, гриппа, энтеро- и полиовирусами и др.), передается от человека к человеку, уровень заболеваемости зависит от напряженности иммунитета в популяции, уровня охвата вакцинацией, противоэпидемических мероприятий и др. (Онищенко Г.Г.2001, Гузев В.И. 1998, Griffin D.E., Mangell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. et al. 2000, Hassan H.K., Cupp E.W., Hill G.E., Katholi C.R., Klingler K., Unnasch T.R. 2003, Kennedy P. 2005) .

Исследователями было показано, что в частности причиной развития ЭФ является вирус простого герпеса (16% случаев), ветряная оспа (5%), эпидемический паротит (4%) и вирус гриппа (4%). Частота заболеваемости ЭФ наиболее высок среди детского возраста, тем не менее, наиболее тяжело заболевание протекает, как правило, у детей младшего возраста и пожилых пациентов (Lancman M.E., Morris H.H. 1996, Molaei G., Oliver J., Andreadis T.G., Armstrong P.M., Howard J.J. 2006).

Ключевым моментом патогенеза вирусных энцефалитов является выраженное аллергическое воспаление (Воробьева Н.Л., Гервазиева Н.Л., Сверановская В.В., 1999). Важно отметить, что вирусы обладают способностью резко ослаблять функции иммунной системы, вызывая иммунный дисбаланс (Хаитов Р.М., Пинегин Б.Ф. 2000, Аксенов О.А. 2004, Derek B. 1995, Marchant A. 2004). В связи с этим можно полагать, что в развитии иммунопатологических реакций в ЦНС при острых вирусных энцефалитах принимает участие IgE система иммунитета. Не исключено, что в определенных условиях это может стать причиной аутоиммунных демиелинизирующих процессов, частота и степень выраженности которых у детей до настоящего времени не определены (Воробьева Н.Л., Демкина В.А., Гервазиева В.Б. 2005).

Вирусы герпетической- группы являются наиболее распространенным фактором энцефалита, также вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, ветряная оспа. Из них 30% случаев заболевания герпетическим энцефалитом возникает в результате первоначального контакта с вирусом, а 70% случаев — через несколько лет после первоначального контакта. Это объясняется тем, что процесс развивается в результате активации латентно персистирующей герпес вирусной инфекции, но не известно, какие именно факторы приводят к активацию вируса простого герпеса. По данным литературы ослабление или подавление иммунитета играет основную роль, поэтому в группу риска входят люди с ВИЧ инфекцией и пациенты перенесшие трансплантацию органов (29, Гузева В.И.1998,

Gendelman H.E., Persidsky Y.2005, Lancman M.E., Morris H.H.1996, Muzaffar J., Venkata K.P., Gupta N., Kar P.2006).

Также, развитие энцефалита происходит после заболевания детскими инфекциями, такими как корь, краснуха, паротит. Несколько реже у детей развитие энцефалита является осложнением после перенесенного вируса гриппа. Авторами были описаны случаи, когда аденовирусная инфекция была причиной развития энцефалита или менингоэнцефалита. В литературе существуют данные когда аденовирусный энцефалит может протекать с развитием комы, в случае менингоэнцефалитов к общей энцефалитической; симптоматике присоединяются менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, головная боль, рвота и др.) (Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И.2007, Гузева В.И. 1998, Kumar D., Humar A.2005, Rautonen J., Koskiniemi M., Vaheri A.1991, Sato S., Kumada S., Koji T., Okaniwa M.2000).

## **1.2. Клинические особенности энцефалитов у детей**

Клиника различных этиологических форм острых вирусных энцефалитов на начальном этапе во многом сходна между собой и целым рядом заболеваний ЦНС. Примерно в половине случаев острые вирусные энцефалиты манифестируют с судорог. Дифференцировать этиологию при таком дебюте болезни крайне сложно, так как предположить этиологию процесса при остром появлении неврологической симптоматики возможно лишь при наличии определенного эпидемиологического анамнеза, сведений о перенесенной накануне острой вирусной инфекции. Наличие этих симптомов не обязательно означает инфекционный генез и может быть случайным совпадением, также как отсутствие общеинфекционных признаков не исключает отсутствия воспалительных изменений в мозге. Все это определяет необходимость применения целого комплекса методов: клинических, иммунологических, вирусологических, специальных методов обследования

неврологического статуса и ряда других для постановки правильного диагноза.

В литературе приводятся данные о том, что, герпетический энцефалит (ГЭ) у детей старше 3 лет в 2/3 случаев развивается в результате реактивации латентной инфекции, и лишь в 30% - при первичном инфицировании, в данном случае инкубационный период составляет 2-26 дней. Для заболевания в большинстве случаев характерно острое начало, с повышением температуры тела и развитием общемозговых симптомов. Клинико-неврологические симптомы ГЭ у детей отличаются своей вариабельностью, это затрудняет диагностику заболевания. В частности первыми проявлениями ГЭ являются фебрильная лихорадка, герпетические высыпания различной локализации, нарушения сознания, развиваются судороги. Полное выздоровление отмечается не более чем в 15-30%. У половины пациентов детского возраста формируется эпилепсия. Необходимо отметить, что даже при клиническом выздоровлении через некоторое время у детей выявляется разной степени неврологические нарушения, что указывает на необходимость длительного катамнестического наблюдения и регулярного лечения. Результаты научных исследования показывают задержку психического и интеллектуального развития более чем в 50% случаев (Петрухин А.С., Учайкин В.Ф., Идрисова Ж.К. 2001, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Ahtiluoto S., Mannonen L., Paetau A. et al.2004, Sejvar J.J.2006, Siirin M.T., Duan T., Hao Lei, Guzman H., Travassos Da Rosa A.P.A., Watts D.M., Shu-Yuan Xiao, Tesh R.B.2007, Yi-Wel Tang, P. Shawn Mitchell, Mark J. Espy, Thomas F. Smith, and David H. Persing.1999).

Ветряночный энцефалит (ВЭ). Данная заболевание развивается на фоне ветряной оспе, в основном в детском возрасте. Обычно на 3-8-е сутки от начала высыпаний возникают неврологические нарушения. Выраженность неврологических нарушений не зависит от тяжести ветряной оспы, чаще проявляется в виде энцефалита (90%), реже - в виде оптикомиелита, полирадикулоневрита, серозного менингита. Характерно острое начало,

сопровождающейся гипертермией. Основными клиническими симптомами являются мозжечковые и вестибулярные нарушения. Заболевание длится от 2-4 недель до 3-6 месяцев, прогноз благоприятный - обычно полное восстановление, в редких случаях возможно сохранение мозжечковой недостаточности. В литературе описывается, что при более тяжелых течениях энцефалита возрастает вероятность летальности до 10-35%, остаточный неврологический дефицит в виде парезов и эпилепсии формируется у 12-15% пациентов (Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Gendelman Н.Е., Persidsky Y.2005, Kumar D., Humar A. 2005).

Краснушный энцефалит (КЭ). Развитие энцефалита возникает на фоне краснухе чаще на 3-5 день после высыпаний на коже, реже - на 9-15 день или предшествует сыпи на 1-2 сутки. Нередко развитие заболевания без высыпаний, в редких случаях неврологическая симптоматика сопровождается вторичными высыпаниями. Начало энцефалита как правило, острое, с появлением общемозговых симптомов и расстройства сознания. Нередко наблюдается развитие миелита и полирадикулоневрита, неврита зрительного нерва. В патологический процесс часто вовлекается мозговые оболочки. Для данной группы характерно прогрессирующее течение энцефалита, который развивается постепенно в течение 4-14 лет после перенесенной инфекции, характеризуется прогрессирующим отставанием в умственном развитии, сочетанием с атаксией, спастическим тетрапарезом, слепотой в результате атрофии зрительных нервов, корковых расстройств. При легких формах заболевание прогноз КЭ благоприятный - полное выздоровление. Осложнения наблюдаются в 1/3 случаев. 10-20% случаев наблюдается летальность. В научных исследованиях было указано, что при прогрессирующем КЭ в течении 2-3 лет может наступить летальный исход (Деконенко Е.П., Идрисова Ж.Р., Болдырева М.Н., Воробьева Н.И.1999, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Idrisova Z., Vorobjova N.L., Deconenco E.P., Petrukhin A.S., Gervasieva V.B.2001, Kennedy P.2005, Solomon T., Dung N.M., Vaughn D.W. et al.2000).

Паротитный энцефалит (ПЭ) - осложнение паротитно-вирусной инфекции. Источник заражения основном - больной. Заболевание передается воздушно-капельным путем. Возбудитель в большом количестве содержится в слюне заболевших. Характерно зимне-весенняя сезонность. Летом число заболевших резко снижается и возрастает в конце осени. Высокую частоту заболевания регистрируют среди школьников от 7 до 14 лет. Среди мальчиков заболевание встречается в 2 раза чаще девочек. Необходимо отметить есть вероятность развития вакциноассоциированного ПЭ и менингоэнцефалита. Энцефалит развивается в срок с 11 по 25 дней после вакцинации. В литературе отмечено, что у 6-8 летних детей риск развития энцефалита в 3,5 раза чаще, чем у детей от 1 года до 3 лет (Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Griffin D.E., Mangell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. et al. 2000, Kumar D., Humar A.2005).

Несмотря на то, что ЭФ полиэтиологичны является самостоятельным заболеванием, отличающиеся определенными особенностями, можно выделить некоторые общие черты. Эти симптомы на начальном этапе позволяют дифференцировать острого энцефалита от других заболеваний, в том числе нейроинфекционных. Вирусные энцефалиты очагового характера, проявляющимися фокальными судорогами и очаговыми симптомами, и генерализованными — изменением сознания. Клиническая картина энцефалитов основана на сочетании общеинфекционных, общемозговых, менингеальных, ликворологических и очаговых нарушений, может с преобладанием одно из них. Течения вирусных энцефалитов подразделяются на следующие периоды: инкубационный, продромальный, острый лихорадочный и безлихорадочный, ранней (от 2 нед до 2 мес) и поздней (от 2 мес до 2-3 лет) реконвалесценции, резидуальный. Нередко развивается хронически-прогредиентное течения с усилением парезов, судорогами и психическими нарушениями. В зависимости от этиологии инкубационный период составляет 7-12 дней. По данным авторов в редких случаях встречаются энцефалиты с развитием через несколько недель, месяцев или лет

после перенесенной вирусной инфекции (Gendelman H.E., Persidsky Y.2005). Начало болезни острое с высокой температурой, нарушением сознания, судороги вплоть до эпилептического статуса, нарушение ритма дыхания и пульса. Редко отмечается постепенное развитие с умеренной лихорадкой или без нее, нарастающей головной болью, рвотой, слабостью, оглушенностью, гиперчувствительность к свету, мышечными болями, сонливостью. Очаговые симптомы отмечаются с первых дней болезни (Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И.2007, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Cepelowicz J., Tunkel A.R., Kennedy P.2005).

### **1.3. Диагностика энцефалитов у детей**

Известно, что при ЭФ не всегда удается установить этиологический фактор из-за отсутствия консенсуса в отношении стандартизированных диагностических подходов, а частота выявления возбудителя может колебаться от 35 до 90%, что зависит как от сроков обследования пациентов, так и от оснащённости лаборатории, проводящей диагностику (Venkatesan A. et al., 2013; Beckham J.D. et al., 2016).

Диагностика ЭФ основывается в первую очередь на особенностях клинических проявлений (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017). ЭФ характеризуются наличием очаговых симптомов, которые нередко сочетаются с развитием общеинфекционных, общемозговых и менингеальных.

Диагноз энцефалита ставят в случае острого развития заболевания, а также на основании данных неврологического обследования, при котором выявляют общемозговые и очаговые симптомы. Важны для постановки диагноза сведения об эпидемической обстановке (наличие случаев энцефалитов в данном районе, заболевания корью, ветряной оспой). Учитывают наличие энтеровирусных инфекций в детском коллективе и факт пребывания больного в эпидемичном районе, т. е., например, в районе, где есть иксодовые клещи и грызуны. Диагноз подтверждают в том случае, если в крови и цереброспинальной жидкости обнаруживают воспалительные

изменения. С помощью специальных вирусологических и иммунологических исследований может быть выделен и определен вызвавший энцефалит вирус [48,116,117,118,119,120,121].

Следует отметить, что в литературе постоянно обсуждаются вопросы этиологической диагностики, ее недостаточной эффективности, особенно у детей в начале заболевания, когда нередкими являются ложноотрицательные результаты ПЦР ЦСЖ, к примеру, при ЭФ, вызванным вирусом простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов. Согласно клиническим протоколам, при отрицательном или сомнительном результате рекомендуется через 3-7 дней провести повторное 25 исследование ЦСЖ на этиологический фактор, но в рутинной работе к этому прибегают редко. Серологическая диагностика должна проводиться параллельно с молекулярно-генетической. Следует отметить, что, к примеру, в диагностике вируса варицелла зостер (ВВЗ), напротив, ПЦР диагностика менее эффективна, нежели обнаружение специфических антител (Tunkel A.K. et al., 2008; Venkatesan A. et al., 2013)

Общепризнано, что в диагностике демиелинизирующего поражения ЦНС основную роль играет МРТ исследование, которое позволяет устанавливать характер, локализацию и объем поражения ЦНС. Однако, степень нарушения функции мозга в дебюте ЭФ связана с выраженностью структурных, и функциональных нарушений, что требует дополнительного использования в диагностике методов функционального исследования ЦНС.

Клиническое распознавание энцефалитов у детей в возрасте до 2 лет на догоспитальном этапе нередко бывает трудным из-за слабой выраженности оболочечных и гипертензионно-внутричерепных симптомов. Следует помнить, что у новорожденных и грудных детей до 3 - 4 мес симптом Кернига является физиологическим. У них менингит может быть заподозрен лишь в тех случаях, когда у ребенка возникают резкое беспокойство, судороги и тремор конечностей, сменяющиеся вялостью, а иногда и потерей сознания. У грудных детей диагностическое значение имеют напряжение и выпячивание большого родничка, "арбузный" звук при перкуссии черепа ("звук

треснувшего горшка" - симптом Мацевена), свидетельствующий о выраженной внутричерепной гипертензии. Важным является также симптом "подвешивания" Лесажа: ребенка берут за подмышечные впадины - обеими руками, придерживая указательными пальцами голову со стороны спины, и приподнимают. Это ведет к произвольному подтягиванию ножек к животу за счет сгибания их в тазобедренных и коленных суставах и длительной их фиксации в таком согнутом положении. У здорового ребенка при пробе Лесажа ножки свободно двигаются (сгибаются и разгибаются). Г. Д. Ароновичем у детей, больных менингитом, описан "симптом верхней конечности": если у лежащего на спине ребенка с отведенной и разогнутой рукой совершить пассивный поворот головы в противоположную сторону, то происходят ротация и сгибание отведенной руки.

В развитии энцефалитов выделяют следующие периоды: продромальный, разгар заболевания, реконвалесценции, восстановительный и остаточных явлений. Продромальный период чаще протекает с умеренными общеинфекционными симптомами. В разгар заболевания, на фоне уже выраженных общеинфекционных проявлений, развиваются общемозговые и менингеальные симптомы, а также признаки очагового поражения ЦНС, судорожные припадки и другие симптомы. В последующие периоды общеинфекционный и менингеальный синдромы постепенно регрессируют, происходит восстановление нарушенных функций или формирование стойкого неврологического дефекта.

Известно, что даже благоприятно закончившийся вирусный менингит, менингоэнцефалит оставляют в последующем у детей неврологический дефект, вызывающий ментальную задержку и сенсорный дефицит [Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., 2004].

В периоде реконвалесценции вирусных энцефалитов остается большой риск формирования симптоматической эпилепсии. Это обусловлено локальным некротическим (энцефалокластическим) процессом преимущественно в сером веществе головного мозга с образованием

структурных дефектов, наличие которых может служить причиной формирования стойкого очага патологической активности в резидуальном периоде. При герпетическом энцефалите у детей в периоде реконвалесценции отмечалось формирование постнекротических кист. [Петрухин А.С., 2009]. Случаи полного выздоровления больных энцефалитом, вызванным ВОГ-1 являются редкими исключениями. Острый энцефалит, вызванный ВОГ-2, сопровождается высокой летальностью (50-80%) и развитием грубого дефекта ЦНС у выживших больных.

Дифференциально-диагностическое значение общемозговых расстройств невелико, так как они часто возникают и при других, невоспалительных поражениях нервной системы. Особыми диагностическими признаками являются очагового поражения головного мозга, которые, приводят к органическим изменениям в тканях, отличаются, как правило, стойкостью. При энцефалитах встречаемость менингеальных симптомов не высокая, их могут отсутствовать или быть весьма умеренными.

Клинические течения энцефалитов в остром периоде зависят от тропности возбудителя, локализации очагов поражения и особенностей патогенеза, а также от возраста больных, в детском возрасте очаговые поражения мозга могут быть не столь четко выражены, это значительно осложняет диагностические процессы (Идрисова Ж.Р., Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б., Петрухин А.С.2001, Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Delhaye S., Paul S., Blakqori G., Minet M., Weber F., Staeheli P., Michiels T.2006, Johnson R.T.2007).

В детском возрасте вирусные энцефалиты встречаются чаще, чем у взрослых. Это обусловлено тем, что у детей кроме всех формы первичных энцефалитов, которые свойственны взрослым, встречаются и нетипичные энцефалиты и энцефаломиелиты, как последствия детских инфекций и профилактических прививок.

В нервную систему вирус проникает гематогенным путем, так же и лимфогенным, невральным, трансмиссивным и трансплацентарным.

Проникая в субарохноидальное пространство микроорганизмы разносятся по ЦСЖ по ЦНС. Разрушая клеток с развитием некротических очагов (острая инфекция), или относительно сохраняя их без изменения или с изменением генетического кода (медленная инфекция). Литературные данные указывают на то, что возбудитель внутри нервной системы может распространяться от клетки к клетке, через межклеточные пространства, вдоль аксонов и дендритов или переноситься лейкоцитами (Kolokoltsov A.A., Wang E., Colpitis T.M., Weaver S.C., Davey R.A.2006, Siirin M.T., Duan T., Hao Lei, Guzman H., Travassos Da Rosa A.P.A., Watts D.M., Shu-Yuan Xiao, Tesh R.B.2007).

В развитии энцефалита патологический процесс базируется на преимущественное взаимодействие между антигенами вирусов и антителами иммунной системы организма. Данная комплекс реакций также имеет значение в поражении вещества головного мозга. Далее, в ответ на проникновение вируса, лимфоциты, эндотелиальные клетки, астроциты вырабатывают цитокины, в частности фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкины.

Ученные доказали, что цитокины активизируя механизмы адгезии на эндотелии мозговых капилляров приводит к прорыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с развитием воспалительного процесса в ткани мозга и последующей гибелью нейронов (Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.2004, Wang E., Paessler S., Aguilar P.V., Smith D.R., Coffey L.L., Kang W., Pfeffer M., Olson J., Blair P.J., Guevara C., Estrada-Franco J., Weaver S.C.2005).

При локальном ответе гуморальные и клеточные реакции в ЦНС основано на активацией микро- и астроглии, продукцией нейропептидов, нейрогомонов, нейротрофических факторов, оксида азота. Важным компонентом патогенеза энцефалита являются отек и набухание головного мозга.

Главным образом, при первичных энцефалитах поражается серое вещество (клетки коры, подкорковые ганглии, ядра ствола). Также, вирусам

характерна избирательность, некоторые вирусы оказывают повреждающее действие на определенные области головного мозга, вызывая нарушения движения, поведенческие изменения, проблемы с речью. Booss J., Esiri M.M. в своих исследованиях отмечали, что лихорадку, головную боль, нарушения речи, параличи, потерю сознания, поведенческие нарушения часто вызывают вирус простого герпеса и вирус Эпштейна-Барр (Booss J., Esiri M.M.2004). Патогенез вторичных вирусных энцефалитов основана на иммунопатологические реакции замедленного типа, вследствие образуются антитела против мозговой ткани, взаимодействующие с миелином и микроглией и разрушения их. Основной процесс происходит в тканях головного мозга с последующим развитием некроза и атрофий, что проявляется в клинике общемозговыми, очаговыми и диффузными неврологическими симптомами.

Поражения нервных клеток, приводят к осложнениям ОБЭ, проявляются они как остаточные неврологические дефекты, интеллектуальные расстройства, психические нарушения, судороги и параличи. По литературным данным степень выраженности и тяжесть этих проявлений варьируется в зависимости от этиологического признака (Booss J., Esiri M.M.2004, Gendelman H.E., Persidsky Y.2005, Whitley R.J.1990).

Объем, локализация и характер поражения ЦНС при ЭФ определяется несколькими факторами: особенностями различных возбудителей, отличающимися вирулентностью, цитопатогенностью и предилекционностью, а также иммунологическими характеристиками пострадавшего. Не исключается предилекционность вирусов, что определяет топику поражения ЦНС.

Степень поражения ЦНС нередко определяется возрастом ребенка. Более тяжелое и распространенное поражение преобладает у новорожденных и определяются гидрофильностью и большей склонностью к некротическим процессам и кистообразованию головного мозга, по сравнению с мозгом детей старшего возраста и взрослых. После инфицирования вирус в организме

пострадавшего распространяется различными путями: гематогенно и/или периневрально. Вариабельность путей распространения вируса определяют объем поражения вещества головного мозга.

Так, гематогенный путь нередко приводит к диффузному поражению структур головного мозга и может сопровождаться одновременным вовлечением в воспалительный процесс внутренних органов (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017). Гематогенный путь чаще наблюдается среди 24 детей младшего возраста и новорожденных, для которых характерен сниженный и несформированный иммунитет. Гематогенный путь распространения вируса приводит к повреждению эндотелия мозговых сосудов, развитию тромбозов и кровоизлияний в ЦНС.

При невральном пути распространения вируса по аксонам черепных и спинномозговых нервов наблюдается более локальное повреждение клеток ЦНС, расположенных в непосредственной близости к инфицированным. Данный путь определяет более ограниченные варианты поражения вещества головного мозга и встречается при сохраненном иммунном ответе, чаще у детей старшего возраста и взрослых. Однако этот путь является нередко причиной развития хронического течения ЭФ, поскольку быстрое проникновение вируса в ЦНС позволяет избежать системного иммунного ответа.

К другим факторам хронизации ЭФ относятся: репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта - это способствует персистенции и последующей активации вирусов в пределах ЦНС, а также репликация «дефектных» штаммов вирусов, которые отличаются измененными свойствами, такими как низкая иммуногенность, повышенная способность к иммунизации лимфоцитов, что приводит к аутоиммунным процессам и образованию аутоантител (к основному белку миелина, к белку S100, олидендрокитарному гликопротеину и другим), сенсibilизации лимфоцитов к мозговым антигенам и прогрессированию заболевания (Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., 1990).

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения клинико-параклинических особенностей энцефалитов у детей.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1. Характеристика обследованного контингента

В основу исследования были положены данные обследования 101 ребенок с перенесенными энцефалитами, находившихся на стационарном лечении в отделении детской неврологии клиники ТашПМИ в период с 2017 по 2020 года.

Возрастная градация детей составила от 3 месяцев до 17 лет (табл. 2.1).

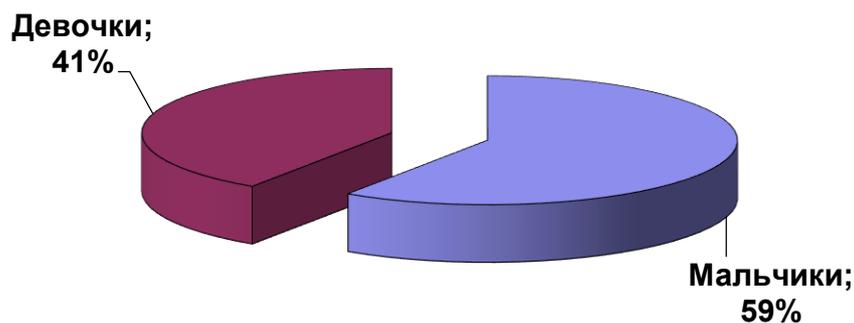
**Таблица 2.1.**

#### Распределение детей по полу и возрасту

	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года.	10	16,7	6	14,6	16	15,8
1-3 года	18	30,0	9	22,0	27	26,7
4-6 лет	15	25,0	12	29,3	27	26,7
7-12 лет	12	20,0	10	24,4	22	21,8
13-17 лет	5	8,3	4	9,8	9	8,9
Итого	60	59,4	41	40,6	101	100,0

Как видно из представленных данных пик заболеваемости детей ЭФ приходится на 1-6 лет (53,4%).

При анализе распределения детей по полу установлено преобладание мальчиков над девочками (рис. 2.1)



**Рис. 2.1. Распределение детей по полу.**

Из рисунка видно, что количество мальчиков среди больных преобладало над количеством девочек, и соотношение соответственно составило 1,5:1.

Диагноз ставился на основании анализа анамнестических данных согласно медицинской документации, результатов исследования неврологического статуса, клинико-лабораторного, нейровизуализационного и иммунологических методов исследования.

Так же при постановке диагноза использовали МКБ-10 и классификацию энцефалитов Гусева Е.И. и соавторы (Неврология. Национальное руководство. Ред. Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт 2009)

В исследования были отобраны дети с перенесенным первичным энцефалитом герпетической этиологии. Диагноз устанавливался на основании обследования детей на вирус простого герпеса.

В ходе исследования были созданы 2 группы:

1 группа вошли 42 ребенка (41,6%) с первичным энцефалитом (ПЭ), во 2 группу - 59 детей (58,4%) с вторичным энцефалитом (ВЭ).

У обследованных детей были обнаружены сопутствующие заболевания в виде патологии ЛОР-органов: тонзиллиты (60%), рино- и пансинуситы (30%), патология носоглотки – 50%, гепатобилиарной системы: дискинезия желчевыводящих путей (59,2%), холециститы (18,3%), желудочно-кишечного тракта: колиты (19,2%), анемии (32,5%), в результате сбора анамнеза были

выявлены следующие перенесенные заболевания: вирусный гепатит А (11,7%), детские инфекции (76,7%).

Дети обеих групп относились к часто болеющим, у них отмечались частые ОРВИ (98,3%) и простудные заболевания, число эпизодов за холодный период составляло 3 раза и выше, это подтверждает факт о снижении иммунного статуса.

В группы исследования мы не включили детей с первичным и вторичным энцефалитом на фоне стойкой органической неврологической патологии, с эпилепсией, с наследственными дегенеративными заболеваниями.

Контрольная группа состояла из 20 здоровых детей, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

## **2.2. Клинико-лабораторные методы исследований**

### **2.2.1. Клинико-anamnestические и неврологические исследования**

При сборе анамнеза получали сведения не только у родителей, но и у медицинского персонала. Некоторые вопросы уточняли по имеющейся медицинской и другой документации, относящейся к конкретному больному ребенку (объективный анамнез). По возможности в процессе беседы устанавливали психологический контакт с ребенком, который необходим для дальнейшего обследования и лечения.

Важным было выяснить обстоятельства, при которых начиналось заболевание и возможные этиологические факторы. Уточнялось время, когда появились первые признаки настоящего заболевания, характер их возникновения и дальнейшее течение.

Клинические осмотры были стандартизированы, т.е. проводились по одной схеме, с использованием одних и тех же методов.

Клиническая оценка проводилась регулярно. Полный неврологический осмотр детей, находящихся в критическом состоянии, проводился несколько раз в сутки и, по крайней мере, дважды в неделю у детей, состояние которых оценивалось как удовлетворительное. Всем нашим больным нами проведено

изучение неврологического статуса, включавший в себя изучение черепно-мозговых нервов, двигательной, рефлекторной, чувствительной и координаторной сфер.

Состояние у детей с ЭФ оценивали по параметрам Педиатрической шкалы комы Глазго (ПШК) (табл. 2.2).

**Таблица 2.2**

**Педиатрическая шкала комы Pediatric Coma Scale (Simpson D.,  
Reilly P., 1982)**

<b>Признак</b>	<b>Баллы</b>
1. Открывание глаз:	
Спонтанное	4
в ответ на обращение	3
в ответ на боль	2
нет реакции	1
2. Наилучшая вербальная реакция:	
Ориентирован	5
произносит отдельные слова	4
произносит отдельные звуки	3
крик, плач	2
нет реакции	1
3. Наилучший двигательный ответ	
выполняет команды	5
локализует источник боли	4
сгибание конечностей в ответ на боль	3
разгибание конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	

Коррекция в соответствии с возрастом ребенка

*Первые 6 мес. жизни*

В норме наилучший вербальный ответ - это плач, хотя некоторые дети в этом возрасте произносят отдельные звуки. Ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 2 балла. Наилучшим двигательным ответом обычно является сгибание конечностей. Ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 3 балла.

*6-12 мес.*

Обычный ребенок в этом возрасте гулит: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 3 балла. Грудной ребенок, как правило, локализует источник боли, но не выполняет команды: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 4 балла.

*12 мес-2 года.*

Следует ожидать, что ребенок отчетливо произносит слова: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 4 балла. Ребенок обычно локализует источник боли, но не выполняет команды: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 4 балла.

*2 года-5 лет.*

Следует ожидать, что ребенок отчетливо произносит слова: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 4 балла. Ребенок обычно выполняет задания: ожидаемая нормальная оценка по двигательной шкале составляет 5 баллов.

*Старше 5 лет.*

Ориентировка определяется как осознание того, что ребенок находится в больнице: ожидаемая нормальная оценка по вербальной шкале составляет 5 баллов.

**Таблица 2.3**

**Возрастные нормы общей суммы баллов**

<b>Возраст</b>	<b>Баллы</b>
0-6 мес	9
6-12 мес	11
1-2 года	12
2-5 лет	13
Старше 5 лет	14

**2.2.2. Электроэнцефалография**

Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью 16-ти канального электроэнцефалографа «Нейрокартограф-1-МБН» со спектральным картированием научно-медицинской фирмы «МВН» (2003 года выпуска) с постоянной времени 0,3сек. Скорость «движения бумаги»-30мм/сек. Значение

фильтров высоких частот 30Гц, сопротивление электродов не выше 10 кОм. Чувствительность каналов составляла 1 мкВ/мм. Калибровочный сигнал был равен 50 мкВ, амплитуда 50 мВт. Все исследования выполнялись в затемнённой шумоизолированной комнате, где ребёнок находился в специализированном кресле или же на руках у матери. КЭЭГ снимали в утренние часы в основном в состоянии физиологического сна, реже в бодрствующем состоянии. Наступление дремотного состояния контролировали по поведенческим критериям ((длительное закрывание глаз) и вегетативным показателям (урежение частоты сердечных сокращений и снижение мышечного тонуса). Производилась монополярная запись с использованием программы «Neuro».

Процедура наложения электродов, способ их расположения на голове ребёнка соответствовали международной стандартной схеме отведений «10-20%». Запись КЭЭГ униполярная от восьми симметричных точек коры: лобных (FsFd), центральных (CsCd), нижнетеменных (PsPd) и затылочных(OsOd). В качестве индифферентного использовали специальный ушной электрод, надетый на мочку уха ребёнка. Электроды закреплялись на голове с помощью мягкого резинового шлема. КЭЭГ регистрировали в биполярных отведениях. При анализе КЭЭГ учитывали возрастные особенности биоэлектрической активности мозга детей. Описание ритмической активности КЭЭГ проведено на основании трёх критериев идентификации ритма: частотного диапазона, топографической локализации фокуса активности, связи ритмических колебаний с поведением (функциональная реактивность). Интерпритацию данных КЭЭГ проводили по общепринятым критериям с учётом возрастных особенностей. Электроэнцефалограммы позволяли получить объективную оценку состояния биоэлектрической активности головного мозга у обследуемых больных.

### **2.2.3. Магнитно-резонансная томография**

В последние два десятилетия XX века появились новые и весьма информативные методы диагностики или визуализации структур головного

мозга, которые совершили настоящий переворот в медицине. Это компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однопротонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография. Особенно большое значение эти методы приобретают в связи с развитием прецизионной хирургии фокальной эпилепсии, так как позволяют очень точно локализовать эпилептогенную зону в головном мозге. Среди этих методов ведущая роль, несомненно, принадлежит МРТ.

Метод КТ характеризуется использованием ионизирующего излучения, что ограничивает его широкое применение особенно при динамическом наблюдении. КТ дает прекрасное контрастное разрешение при изучении костной ткани, однако разрешающая способность при визуализации мягких тканей, к которым относится паренхима головного мозга и в частности медиобазальные отделы височных долей, явно недостаточная. Согласно рекомендациям Международной Лиги против Эпилепсии (ILAE) КТ выбирается для пациентов с эпилепсией только при невозможности проведения МРТ. Только в 50% случаев КТ выявляет структурные изменения в мозге при эпилепсии. При негативном результате КТ не исключается необходимость проведения МРТ (рекомендации ILAE). Таким образом, МРТ является в настоящее время методом выбора при диагностике эпилепсии. Преимуществом метода является отсутствие ионизирующего излучения, более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с КТ, возможность многоплоскостной томографии мозга, высокое контрастное разрешение для мягких тканей.

Как любой другой метод радиологии МРТ предполагает для получения объективной информации наличие предварительных клинических данных и результатов электроэнцефалографии. Это позволяет проводить исследования более целенаправленно и облегчает врачу-радиологу процесс интерпретации полученных томограмм.

Установлено, что преобладающее число доказанных очагов возникновения эпилепсии (до 80%) находится в височных долях, поэтому при планировании плоскости проведения томографии целесообразно использовать не традиционную орбито-ментальную линию, а модифицировать угол томографии для аксиальной и для коронарной плоскостями. При этом особое внимание нужно обратить на создание симметричного изображения височных долей (строго прямой угол с сагиттальной плоскостью). Протокол исследования желательно дополнять T1-взвешенными изображениями в сагиттальной плоскости для анализа срединных структур мозга. В целом T1-взвешенные изображения дают оптимальное разграничение анатомических структур, T2-взвешенные изображения имеют высокую чувствительность для выявления изменений содержания воды и железа в структурах мозга. T2\*-взвешенные изображения (градиентное эхо) создают условия для выявления кальцинатов, но не могут достигать такой точности в определении их как КТ. Инверсия восстановления обеспечивает лучший контраст на T1-взвешенных изображениях.

Непременным условием является высокое пространственное разрешение систем для томографии, оптимальное соотношение сигнал/шум, которые позволяют проведение тонких срезов (от 1 до 3 мм) с высоким качеством изображений.

МРТ на основании использования магнитного поля позволяет получить детальные анатомические изображения головного мозга в различных плоскостях и на различном уровне, что позволяет определить очаг поражения. МРТ головного мозга проводилась 32 больным основной группы. МРТ выполнялась на аппарате фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в коронарной и сагиттальной проекции в T1 режиме, в аксиальной проекции в T2 режиме. Толщина среза и шаг томографа 3-5 мм. Генерация радиочастотных импульсов осуществлялась в спин-решетчатом T1 и спин-эховом T2 режимах. Получают изображения суб- и супратенториальных

образований ГМ (срез проводят параллельно орбитомеатальной линии). Обращают внимания на срединные структуры, боковые желудочки мозга, субарахноидальные пространства и латеральные щели, конвекситальные борозды, зоны с измененной плотностью, кости свода и основания черепа (на костном режиме), придаточные пазухи носа и т.д. Полученные изображения были подвергнуты качественному и количественному анализу.

К качественным характеристикам относятся наличие дополнительных теней (опухоли, геморрагии, ишемия, кисты), нарушение целостности костной ткани (переломы, деструкция), наличие масс эффекта, т.е. смещение структур.

Важнейшим количественным показателями являются размеры в мм желудочков мозга, плотность мозгового вещества с учетом возрастных градаций и с учетом клиники. Шкала плотностей от -1000 до 0, от 0 до +1000 ед. Хаунсфилда (H).

Детям грудного и младшего детского возраста применяли общую анестезию, в целях избегания появления двигательных артефактов на изображениях. Результаты интерпретировались специалистом радиологом.

#### **2.2.4. Нейропсихологические исследования**

*"Запоминание 10 слов"* (А.Р. Лурия). Методика предназначена для изучения процесса произвольного запоминания у детей от 6-7 лет. Сам ход заучивания дает представление об устойчивости и концентрации внимания, о работоспособности, о способности ребенка к достаточно скучной целенаправленной деятельности. Проводится в тишине. Стимульный материал - 10 простых слов, не связанных друг с другом по смыслу. *Например: 1) год, слон, мяч, мыло, соль, шум, река, пол, весна, сын или: 2) гора, пила, роза, мыло, нога, перо, очки, река, диван, хлеб*

Желательно иметь несколько таких наборов.

Инструкция: "Сейчас я хочу проверить, как ты умеешь запоминать слова. Я буду говорить тебе слова, а ты слушай их внимательно и постарайся запомнить. Так как все слова никто с первого раза не запоминает, я прочитаю

их тебе несколько раз. После каждого раза ты будешь повторять все слова, какие ты запомнил, в любом порядке". Инструкция при 2-м предъявлении: "Сейчас я повторю слова еще раз, а ты запоминай и повтори за мной все, какие запомнил, в том числе и те, которые говорил в прошлый раз". При 3 и 4 предъявлении достаточно сказать: "Слушай еще раз", при 5 - "Сейчас я прочитаю слова в ПОСЛЕДНИЙ раз, а ты постарайся повторить побольше". В тех случаях, когда ребенок воспроизводит слова очень медленно и неуверенно, можно стимулировать его словами "Ещё! Постарайся вспомнить ещё!". После заучивания ребенок занимается другими заданиями, а в конце исследования необходимо проверить, сколько слов осталось у него в памяти (отсроченное воспроизведение).

В норме при первом предъявлении воспроизводится 3-5 слов, при пятом - 8-10. Отсроченное воспроизведение - 7 - 9 слов. Результаты заносятся в протокол исследования

Оценка результатов:

4 балла - Высокий уровень - запомнил 9 - 10 слов после 5-го предъявления, 8-9 слов при отсроченном воспроизведении.

3 балла - Средний уровень - запомнил 6 - 8 слов после 5-го предъявления, 5 - 7 слов при отсроченном воспроизведении.

2 балла - Ниже среднего - запомнил 3 - 5 слов после 5-го предъявления, 3 - 4 слова при отсроченном воспроизведении.

1 балл - Низкий уровень - запомнил 0 - 2 слова после 5-го предъявления, 0 - 2 слов при отсроченном воспроизведении, или в возрасте 6-7 лет не вступает в контакт, или не может себя организовать для выполнения данной деятельности.

Для оценки *психоэмоционального статуса детей использовался второй субтест методики Люшера* [Люшер М., 2003]. Тест Люшера относится к категории проективных методов и основан на предположении о том, что предпочтения одних цветов другим связаны с устойчивыми личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживания актуальной

ситуации. Он выявляет не только осознанное, субъективное отношение к цветовым эталонам, но также неосознанные реакции на них [Дубровская О.Ф., 2003]. Для ребенка цвет является наиболее доступным средством выражения его эмоционального состояния. Полный тест Люшера состоит из трех субтестов. В наших исследованиях применялся второй субтест методики Люшера, в котором оптимальным образом сочетаются простота процедуры тестирования и степень информативности получаемых результатов.

Пациенту предлагают 8 цветных карточек:

- 4 карточки с основными цветами: 1 - синий, 2 - зеленый, 3 - красный, 4 - желтый. Основные цвета отражают психологические потребности личности.

- 4 карточки с дополнительными цветами: 5 - фиолетовый, 6 - коричневый, 7 - черный и 8 - серый (нейтральный). Все дополнительные цвета (за исключением 5) связаны с негативными тенденциями: переживания, стресс, страх, тревожность, огорчение.

Ребенок выбирает цвета в порядке предпочтения: от самого приятного до самого неприятного, вызывающего антипатию. Тестирование проводилось 2 раза с интервалом в 2 минуты. Анализ результатов оценивался по второму выбору цветового ряда, так как считается, что цветовой выбор, сделанный на первом- этапе, характеризует желаемое состояние, а на втором - действительное. По результатам тестирования была проведена оценка психоэмоционального статуса детей:

- определен уровень тревожности по общей сумме «!» (баллов), присвоенных цветам, условно обозначаемым как «источники стресса» и «патологической компенсации»

- определены «нормальная» (основные цвета на первых трех позициях цветового ряда) и «патологическая» (ахроматические цвета на первых позициях) компенсации при наличии тревоги

- выявление гаммы цветового предпочтения для каждой группы

- определена «актуальная» проблема по +- функции (сочетание первого

и последнего цветов ряда - источник стресса и избранная тактика разрешения), с использованием таблицы стандартных интерпретаций

- определен вегетативный коэффициент (ВК). При доминировании «теплых и активных» цветов (красный и желтый)  $ВК > 1$  (4 балла и выше). Предполагается установка на активную деятельность, подкрепленную достаточными энергоресурсами, т.е. доминирование симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). При доминировании «холодных и пассивных» цветов (синий и зеленый)  $ВК < 1$  (1-3 балла). Предполагается установка на покой, отдых, минимизацию собственных усилий, т.е. доминирование парасимпатического отдела ВНС.

Исследование сферы внимания у детей школьного возраста оценивалось с помощью корректурной пробы Бурдона-Анфимова. Предлагается специальный бланк с рядами расположенных в случайном порядке букв русского алфавита: 1400 знаков, по 35 букв в каждой строчке. Ребенок в каждом ряду по порядку одну букву подчеркивает, вторую зачеркивает в течение определенного периода с остановкой по команде каждые 60 секунд. Результаты пробы оцениваются по количеству пропущенных не зачеркнутых знаков, по времени выполнения, по количеству просмотренных знаков. С помощью формул вычисляются следующие показатели: коэффициент концентрации внимания, коэффициент точности выполнения (отражает степень устойчивости внимания, утомляемость); показатель продуктивности работы; коэффициент переключаемости внимания; показатель темпа выполнения задания. Оценка объема внимания происходит из количества знаков, просмотренных в течение пяти минут: норма для детей 6-7 лет - 400 знаков и больше, для 8-10 лет - 600 знаков и больше. Допустимое количество ошибок в 6-7 лет - десять ошибок и менее, для детей 8-10 лет - 5 ошибок и менее.

При обследовании функции внимания у детей 5-6 лет применялась методика «Найди и вычеркни» [Немов Р.С., 2002]. Ребенок работает по инструкции с таблицей, на которой в случайном порядке изображены простые

фигуры. Ему дается задание одну фигуру зачеркнуть вертикальной линией, вторую подчеркнуть горизонтальной линией. Продолжительность работы 2,5 мин с остановками каждые 30 секунд по команде исследователя. При обработке данных учитывалось количество предметов, просмотренных ребенком за 2,5 минуты и, каждые 30 секунд. С помощью специальной формулы вычисляется показатель продуктивности и устойчивости внимания. По результатам проведенного обследования начислялись баллы, по которым и делались выводы об уровне развития внимания.

10 баллов - продуктивность и устойчивость внимания очень высокие

8-9 баллов - продуктивность и устойчивость внимания высокие.

4-7 баллов - продуктивность и устойчивость внимания средняя.

2-3 балла - продуктивность и устойчивость внимания низкие.

0-1 балл - продуктивность и устойчивость внимания очень низкие.

*Тест Тулуз-Пьерона. (Варианты для начальной и средней школы).* Объем и качество произвольного внимания (концентрация, устойчивость, распределение, переключение), нарушения внимания, имеющие нейрофизиологическую основу (ММД), а также скоростные характеристики психических процессов у школьника можно надежно измерить с помощью теста Тулуз-Пьерона.

Тест Тулуз-Пьерона дает информацию и о более общих характеристиках работоспособности, таких как вработываемость, утомляемость, продолжительность цикла устойчивой работоспособности, периодичность отвлечений и перепадов в скорости работы. Тест Тулуз-Пьерона позволяет узнать, в течение какого промежутка времени ребенок может внимательно, не отвлекаясь, следить за объяснением учителя, т.е. оценить его произвольное внимание. Младший школьник, как правило, может достаточно долго заниматься тем, что его привлекает, но сосредоточить свое внимание на неинтересной работе у него получается с большим трудом, или не получается вообще. На уроках отнюдь не все бывает интересным, и это нормально. С помощью теста можно разработать способы оптимизации восприятия и

переработки информации ребенком, а также пути последующей коррекционной работы по развитию произвольного внимания у ребенка

Перед началом обследования детям раздаются бланки, которые они должны подписать. На доске необходимо нарисовать квадратики-образцы и тренировочную строку теста.

Инструкция:

"У всех на листочках в левом верхнем углу нарисованы вот такие три квадратики (показать на доске). Это квадратики-образцы. С ними надо будет сравнивать все остальные квадратики, которые нарисованы на бланке. Сначала вы попробуете, как это надо делать, на тренировочной строчке. Она нарисована сразу под образцами и не имеет номера (показать на бланке). Как надо работать, я сейчас покажу на доске. Пока писать ничего не нужно. Итак, этот квадратик точно-точно похож на какой-нибудь из образцов? (Показываете на доске). Переворачивать его не надо, надо сравнивать так, как нарисовано. Правильно, не похож. Когда квадратик не похож на образцы, его надо подчеркнуть (квадратик на доске следует подчеркнуть). А второй квадратик похож на какой-нибудь из образцов? Да, похож. Когда квадратик похож, на какой-нибудь из образцов, его надо зачеркнуть (зачеркнуть квадратик на доске слегка наклоненной вертикальной линией)".

После разбора учащиеся выполняют ту же самую работу на тренировочной строке бланка. Следует еще раз обратить внимание детей на четкое выполнение инструкции:

Необходимо последовательно обрабатывать квадратики так, как они встречаются.

Нельзя ограничиваться только вычеркиванием "правильных" квадратиков, все остальные надо подчеркивать. Подчеркивать каждый квадратик следует отдельной черточкой, даже если подряд встречается несколько не совпадающих с образцом квадратиков.

Продолжение инструкции:

"Теперь будем работать все вместе и точно по времени. На каждую строчку будет даваться 1 минута. Торопиться не надо, надо работать внимательно. Начинаете работать по сигналу. Как только минута пройдет, я скажу: "Стоп, вторая строчка". Где бы не застал вас этот сигнал, вы сразу переносите руку и начинаете работать на второй строчке. Пройдет минута, я опять скажу: "Стоп, третья строчка". Вы сразу переносите руку и начинаете работать на третьей строчке. И так вы поработаете на всех строчках. Делать надо будет все то же самое. Если вы не успеваете сделать всю строчку, это не страшно, торопиться не надо. Начали".

Дети работают 10 минут.

Для каждой строчки подсчитывается:

Общее количество обработанных квадратиков (включая ошибки).

Количество ошибок. За ошибку считается: неверная обработка квадратика ребенком, любые исправления и пропуски.

На основании этих показателей рассчитывается: скорость переработки информации (V) и показатель концентрации внимания (коэффициент точности K).

Скорость рассчитывается как отношение общей суммы обработанных знаков к количеству рабочих строк (10):

$V = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$	<p>V- скорость;</p> <p>n - количество рабочих строчек;</p> <p><math>x_i</math> - количество обработанных знаков в строке.</p>
----------------------------------	---

$K = \frac{V - \alpha}{V}$  - коэффициент точности выполнения теста (концентрация внимания):  $\alpha$  - среднее количество ошибок;

$\alpha = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}$  -  $y_i$  - количество ошибок в строке;  $n$  - количество рабочих строчек.

Определение уровня скорости переработки информации и внимательности осуществляется путем сравнения их количественных показателей с нормативными таблицами

Оценка

4 балла - ребенок достигает высокого и хорошего уровня.

3 балла - ребенок достигает среднего уровня (норма)

2 балла - ребенок достигает низкого уровня (субнорма)

1 балл - ребенок достигает уровня патологии

### **2.2.5. Иммунологические методы исследования**

Использованы следующие методы исследования иммунной системы: выделение лимфоцитов из периферической крови (Woym, 1968) на градиенте фиколл-верографин, определение субпопуляционного состава лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 и CD95 (производство ООО Сорбент, РФ, Москва), определение концентрации цитокинов.

*Метод выделения мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) из периферической крови человека.* Забор крови производят из локтевой вены в пробирку, обработанную гепарином (25 Ед/мл) в количестве 1,5-2,0 мл. Цельную кровь и краску смешивают в соотношении 1:10, вносят в камеру Горяева для подсчета общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Исходя из числа лейкоцитов и процента лимфоцитов, определяют абсолютное число субпопуляций в 1 мкл.

Мононуклеарные клетки из периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл по методу Woym (1968).

Смешивали равные объемы свежей гепаринизированной крови и 0,9% раствора хлористого натрия, и 6-7 мл этой смеси наносили на поверхность 4 мл смеси фиколл-верографина в пробирках с внутренним диаметром 13-15 мм. В дальнейшем пробирки центрифугировали при комнатной температуре в

течение 30 мин. при 1500 об/мин. После центрифугирования клетки крови разделяются на 2 фракции: фракцию мононуклеаров - белый слой, локализующийся в интерфазе, и фракцию эритроцитов и гранулоцитов на дне пробирки. Мононуклеарные клетки, локализующиеся в интерфазе, осторожно отсасывали пастеровской пипеткой, после чего трехкратно отмывали средой 199, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и доводили в зависимости от целей исследований до нужной концентрации.

Число клеток подсчитывали в камере Горяева общепринятым методом и доводили концентрацию лимфоцитов до  $2 \times 10^6$  клеток в 1 мл.

*Жизнеспособность лимфоцитов* определяли в тесте с трипановой синью (0,1%). Для определения жизнеспособности клеток пользовались 0,1% раствором трипанового синего. Для этого ex tempore готовили рабочий раствор краски из основного (4 части 0,125% раствора краски + 1 часть 4,25% раствора хлористого натрия). Таким образом, рабочая смесь содержала 0,1% трипанового синего на изотоническом растворе хлористого натрия. 1 каплю красителя смешивали с 2-3 каплями исследуемой клеточной суспензии и по истечении 2-3 мин под покровным стеклом подсчитывали число живых и мертвых (окрашенных в синий цвет) клеток на 100 ядросодержащих клеток.

*Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов.* Для проведения иммунологических анализов забор крови осуществляли из локтевой вены в пробирку, обработанную гепарином (25 Ед/мл). Из поступившей в лабораторию крови отбирали 10 мкл для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов с помощью краски С.И. Задорожного и И.М. Дозморова (1987). Состав краски: на 0,05% растворе тритона X-100 на дистиллированной воде готовят 01% раствор азура-П. Краска «созревает» в течение одной недели. Благодаря окраске можно дифференцировать все формы лейкоцитов, т.к. тритон лизирует эритроциты, способствует прохождению краски в клетку и окрашиванию ядра. Для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов цельную кровь и краску смешивали в соотношении 1:10, вносили в камеру Горяева и с объективом 20 считали лимфоциты и общее число лейкоцитов.

*Метод определения субпопуляционного состава лимфоцитов.* Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител по методу Залялиевой М.В. (2004 г.).

Принцип метода заключается в образовании розеток, состоящих из центрально расположенного лимфоцита с рецепторами к моноклональным антителам (МАТ) и прикрепленных к нему эритроцитов, предварительно нагруженных данными моноклональными антителами. Данный метод является оптимальным для проведения исследований в клинических лабораториях, а также с целью скрининговых и мониторинговых исследований.

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD – дифференцировочных и активационных. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3 – Т-лимфоциты, CD4 – Т-хелперы/индукторы, CD8 – Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты, CD19 – В-лимфоциты, CD16 – естественные киллеры, а также CD25+ – лимфоциты, несущие рецепторы к  $\alpha$ -цепи ИЛ-2, CD95+ – апоптоз. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител производства ООО Сорбент, Россия (Москва).

Применялся метод непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов человека I (0) группы Rh-отрицательной крови (Вайнбах, 1980). Стабилизация эритроцитов формалином позволяет стандартизировать тест-системы и сохранять их в течение длительного времени (М.В Залялиева, Р.С.Прохорова, 2001).

### **2.3. Статистический анализ полученных результатов**

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота,%), критерия Стьюдента ( $t$ ), с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

#### **3.1. Диагностика клинических проявлений первичных и вторичных энцефалитов у детей в зависимости от длительности болезни**

В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики, среди пациентов с ПЭ и ВЭ диагностировалось острое течение, при котором имело место нарастание симптомов в течение 3-14 дней с полным обратным регрессом в течение 1-2 месяцев; затяжное течение, при котором отмечались прогрессирование длительностью от 2-х недель до 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 6-12 месяцев; хроническое течение, при котором были повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью более 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 1-3 лет на фоне терапии.

Острое течение ЭФ имело место в 67,3% случаев (n=68), затяжное течение у 17,8% детей (n=18), хроническое течение у 14,9% пациентов (n=15).

При сопоставлении данных у больных с ПЭ и ВЭ в зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики нами установлено, что у детей с ПЭ наиболее чаще отмечалось затяжное и хроническое течение, при котором наблюдались грубые симптомы органического поражения ЦНС (табл. 3.1).

Как видно из представленных данных в таблице 3.1 острое начало заболевания с быстрым прогрессированием общемозговых и/или очаговых симптомов в течение 1-4 суток было более характерно для детей 4-6 лет, тогда как боли медленного течения наиболее чаще отмечалось у детей в возрасте 13-17 лет, грубыми неврологическими симптомами встречалось наиболее часто у детей 13-17 лет и у детей до 1 года.

Таблица 3.2

**Характеристика больных с энцефалитами в зависимости от особенностей течения неврологической симптоматики и возникновения ЭФ (n/%)**

Характеристика течения	ПЭ		ВЭ		Всего	
	n	%	n	%	N	%
Острое	21	30,9	47	69,1*	68	67,3
Затяжное	11	61,1	7	38,9*	18	17,8
Хроническое	10	66,7	5	33,3*	15	14,9
Итого	42	41,6	59	58,4	101	100,0

Примечание: \* - достоверность данных между показателями ПЭ и ВЭ (P<0,05)

Как видно из представленных данных при ВЭ достоверно чаще отмечалось острое течение, при котором имело место нарастание симптомов в течение 3-14 дней с полным обратным регрессом в течение 1-2 месяцев (69,1%; P<0,05). У детей с ПЭ достоверно чаще отмечалось затяжное (61,1%; P<0,05) и хроническое течение (66,7%; P<0,05), при котором отмечались повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью от 2-х недель до 6 месяцев и более 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом на фоне терапии.

При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ПЭ и ВЭ, установлено, что наиболее частыми оказались ветряная оспа, отиты, ангина и/или тонзиллит и кишечные инфекции, частота которых составила 72,7%, 45,3%, 44,7% и 36,0%, соответственно (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Частота перенесенных инфекционных заболеваний в анамнезе. (абс./%)**

Инфекции	ПЭ, n=42		ВЭ, n=59		Всего, n=101	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Инфекционный мононуклеоз	2	4,8	12	20,3*	14	13,9
Краснуха	1	2,4	3	5,1*	4	4,0

Ветряная оспа	21	50,0	52	88,1	73	72,3
Опоясывающий герпес	0	0,0	1	1,7	1	1,0
Герпетическая инфекция слизистых, кожи	2	4,8	12	20,3*	14	13,9
Ангина / тонзиллит	11	26,2	37	62,7*	48	47,5
Отиты (катаральные и гнойные)	24	57,1	22	37,3	46	45,5
Пневмония / Бронхит	9	21,4	9	15,3	18	17,8
Энтеровирусная инфекция	10	23,8	12	20,3	22	21,8
Кишечная инфекция неуточненная, вирусная)	27	64,3	12	20,3*	39	38,6

Кроме анамнестических данных о перенесенных инфекциях у детей с ЭФ также оценивались общеинфекционные и экстрацеребральные симптомы воспаления других органов, кожных покровов и слизистых, возникающие одновременно с неврологическими симптомами или за 1-2 недели до их развития с целью оценки значения инфекционного фактора в развитии воспалительных заболеваний ЦНС (табл. 3.4).

Температурная реакция является одним из наиболее характерных проявлений инфекционного процесса, а её отсутствие нередко сопряжено с затяжным и хроническим течением заболевания, фоновой иммуносупрессией пациента. Также отсутствие температурной реакции встречается при инфицировании некоторыми возбудителями, способными подавлять синтез провоспалительных цитокинов. Среди пациентов с ПЭ и ВЭ повышение температуры при развитии неврологических симптомов наблюдалось в 68,7% случаев.

**Таблица 3.4**

**Общеинфекционные и экстрацеребральные симптомы при ЭФ у детей на фоне развития неврологической симптоматики или за 1-2 недели до их появления**

Инфекции	ПЭ, n=42		ВЭ, n=59		Всего, n=101	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Т 37-37,5°C	5	11,9	20	33,9*	25	24,8
Т 37,6-38°C	7	16,7	13	22,0	20	19,8
Т >38,1°C	29	69,0	6	10,2*	35	34,7
Фарингит	32	76,2	38	64,4	70	69,3
Пневмония / Бронхит	6	14,3	4	6,8*	10	9,9
Лимфаденит	13	31,0	12	20,3	25	24,8
Конъюнктивит	6	14,3	5	8,5*	11	10,9

Экзантемы	24	57,1	20	33,9*	44	43,6
-генерализованные	22	52,4	14	23,7*	36	35,6
-локальные	2	4,8	6	10,2*	8	7,9
Энантемы	10	23,8	9	15,3	19	18,8
Гепатит	4	9,5	2	3,4*	6	5,9
Энтерит / Энтероколит	6	14,3	4	6,8*	10	9,9
Орхит	1	2,4	1	1,7	2	2,0
Кардит	3	7,1	1	1,7*	4	4,0

Примечание: \* - достоверность данных между показателями детей с ПЭ и ВЭ ( $P < 0,05$ )

Однако температура достоверно чаще повышалась у детей с ПЭ (90,2%), чем с ВЭ (66%). При этом фебрильная температура была характерна для детей с ПЭ, а субфебрильная с повышением до  $37,5^{\circ}\text{C}$  чаще встречалась у пациентов с ВЭ. Среди других симптомов часто встречался фарингит (69,3%), экзантемы везикулезного и пятнисто-папулезного характера (43,6%), увеличение лимфатических узлов (24,8%) и энантемы на небе и слизистых щек (18,8%). Если по частоте развития фарингита и лимфаденита достоверных различий в группах пациентов не было получено, то экзантемы достоверно чаще встречались при ПЭ, чем у детей с ВЭ ( $P < 0,05$ ).

Пневмонии, кардиты, гепатиты являлись редкими экстрацеребральными проявлениями инфекции и, в основном, развивались у пациентов раннего возраста с ПЭ, как правило, при тяжелом или крайне-тяжелом течении заболевания. Энтериты чаще наблюдались у детей с ПЭ ( $P < 0,05$ ). В целом наибольшее число и спектр экстрацеребральных инфекционных проявлений отмечался у детей с ПЭ, реже - с ВЭ.

При оценке клинической симптоматики выявлено, что у детей с ПЭ, в отличие от ВЭ, чаще встречалось нарушение сознания с угнетением до уровня сопора-комы (88,1% против 25,4%) и наблюдались эпилептические приступы (47,5%) (табл. 3.5).

**Таблица 3.5**

**Частота клиничко-неврологических симптомов при ПЭ и ВЭ у детей**

Инфекции	ПЭ, n=42		ВЭ, n=59		Всего, n=101	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%

1	2	3	4	5	6	7
Общеинфекционные симптомы	40	95,2	30	50,8	70	69,3
Менингеальные симптомы	30	71,4	30	50,8	60	59,4
Общемозговые симптомы	34	81,0	30	50,8	64	63,4
Нарушение сознания	37	88,1	15	25,4*	52	51,5
Эпилептические приступы, из них:	38	90,5	10	16,9*	48	47,5
Фокальные	33	78,6	14	23,7*	47	46,5
Генерализованные	9	21,4	47	79,7*	56	55,4
Чувствительные:						
- церебральные	5	11,9	33	55,9*	38	37,6
- спинальные	0	0,0	6	10,2	6	5,9
Пирамидные парезы:						
- церебральные	41	97,6	51	86,4	92	91,1
- спинальные'	3	7,1	13	22,0*	16	15,8
Мозжечковые	4	9,5	8	13,6	12	11,9
Экстрапирамидные:						
- гиперкинезы	23	54,8	50	84,7	73	72,3
- акинетико-ригидный синдром	7	16,7	6	10,2	13	12,9
Симптомы Стволовые:						
- глазодвигательные;	5	11,9	13	22,0	18	17,8
- бульбарные;	3	7,1	4	6,8	7	6,9
- VII пара;	1	2,4	5	8,5*	6	5,9
- VIII пара	1	2,4	2	3,4	3	3,0
Зрительные:						
- ретробульбарный неврит	0	0,0	8	13,6	8	7,9
Нарушение функции тазовых органов	2	4,8	10	16,9*	12	11,9
Когнитивные нарушения (память, речь, праксис/гнозис)	20	47,6	17	28,8	37	36,6

Примечание: \* - достоверность данных между показателями детей с ПЭ и ВЭ (P<0,05)

Среди очаговой неврологической симптоматики пирамидные и мозжечковые симптомы оказались доминирующими у детей с ПЭ и ВЭ. Степень снижения мышечной силы в конечностях также более значимой среди детей с ПЭ, чем у больных с ВЭ.

Благодаря проведенному исследованию и обобщению данных по дифференциально-диагностической характеристике клинических симптомов при ПЭ и ВЭ, в зависимости от характера течения выявлено, что при остром, затяжном и хроническом течении ЭФ достоверно чаще имели место общеинфекционные, менингеальные симптомов, эпилептические приступы и

нарушение сознания (табл. 3.6).

**Таблица 3.6**

**Дифференциально-диагностическая характеристика клинико-неврологических симптомов при ПЭ и ВЭ у детей в зависимости от характера течения (ОТ - острое течение, З - затяжное, ХТ- хроническое течение), n/%**

Симптомы	ПЭ, n=42						ВЭ, n=59					
	ОТ, n=27		З, n=11		ХТ, n=10		ОТ, n=47		З, n=7		ХТ, n=5	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.Общеинфекционные симптомы	26	96,3*	9	81,8*	7	70*	20	42,6	3	42,9	1	20
2.Менингеальные симптомы	19	70,4*	10	90,9*	3	30	20	42,6	3	42,9	1	20
3.Общемозговые симптомы	26	96,3	5	45,5	3	30	35	74,5	2	28,6	0	0
4.Нарушение сознания	25	92,6*	3	27,3	0	0	14	29,8	2	28,6	1	20
5.Эпилептические приступы	25	92,6*	2	18,2*	8	80*	8	17,0	3	42,9	1	20
6.Чувствительные: - церебральные	3	11,1*	4	36,4	3	30	30	63,8	4	57,1	2	40
7.Пирамидные парезы: - церебральные	0	0,0	2	18,2	6	60*	2	4,3	2	28,6	1	20
- спинальные	27	100,0	7	63,6	10	100*	47	100,0	7	100,0	2	40
- только рефлекторные нарушения	10	37,0*	9	81,8	4	40	3	6,4	4	57,1	2	40
8. Мозжечковые	2	7,4*	2	18,2	1	10	7	14,9	0	0,0	0	0
9. Экстрапирамидные-гиперкинезы	26	96,3	10	90,9	8	80	35	74,5	6	85,7	4	80
акинетико-ригидный синдром	4	14,8	3	27,3	6	60	7	14,9	0	0,0	0	0
10. Зрительные: ретробульбарный неврит	1	3,7*	4	36,4	7	70*	6	12,8	0	0,0	1	20
11. Стволовые: - глазодвигательные	0	0,0	0	0,0	0	0	2	4,3	2	28,6	1	20
- бульбарные	3	11,1*	1	9,1	0	0	12	25,5	1	14,3	1	20
- VII пара	1	3,7	0	0,0	1	10*	2	4,3	1	14,3	1	20
- VIII пара	1	3,7	1	9,1*	1	10	3	6,4	1	14,3	0	0
12. Нарушение функции тазовых органов	0	0,0	0	0,0	3	30	0	0,0	1	14,3	0	0
13. Когнитивные нарушения (память, речь, праксис/ гнозис)	1	3,7*	1	9,1	4	40*	9	19,1	1	14,3	1	20

Примечание: \* - достоверность данных между группами ( $P < 0,05$ )

Обращает на себя внимание высокая частота пирамидных и мозжечковых расстройств как при ПЭ и ВЭ вне зависимости от характера течения, а также высокая частота когнитивных расстройств при хроническом течении ПЭ (40,0%) в отличие от ВЭ (20,0%), при котором достоверно чаще отмечались глазовдвигательные нарушения (20,0%). Нарушение функции тазовых органов имело место при ПЭ в 30,0% случаев, при ВЭ - в 14,3% ( $P < 0,05$ ).

Обращало на себя внимание, что при остром течении ЭФ у 68 детей имело место быстрое нарастание неврологических симптомов от нескольких часов до 5-6 суток (в среднем  $3,4 \pm 0,6$  суток) с последующей стабилизацией процесса на протяжении 1-10 дней (в среднем  $5,2 \pm 1,3$  дней) и обратным регрессом симптомов. Дети с острым течением ЭФ госпитализировались в течение первой недели от развития симптомов (в среднем на  $1,6 \pm 0,8$  сутки). Клиническая картина при остром течении ЭФ отличалась частотой развития общеинфекционных проявлений с повышением температуры в среднем до  $38,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , а также наличием интоксикационного синдрома у 97,1% ( $n=66$ ) пациентов. В 97,1% случаев наблюдалось развитие общемозговой симптоматики в виде головной боли, вялости, повторной рвоты, а также нарушения сознания от оглушения (14,7%,  $n=10$ ) до сопора (22,1%,  $n=15$ ) и комы (20,6%,  $n=14$ ). Следует отметить, что в 19,1% ( $n=13$ ) случаев имело место острейшее начало с появлением в первые сутки очаговых неврологических проявлений на фоне высокой лихорадки, менингеальных проявлений с последующим развитием судорожно-коматозного статуса в течение первых суток заболевания. Очаговые неврологические симптомы при остром течении, как правило, возникали одновременно с развитием общеинфекционной симптоматики или реже, в 26,5% ( $n=18$ ) случаев на 2-3 сутки заболевания. У 57,4% ( $n=39$ ) детей определялись менингеальные симптомы.

Практически у всех пациентов значительно страдало общее состояние, к концу первых суток было тяжелым. Период регресса симптоматики

коррелировал с продолжительностью очаговых изменений мозга по данным МРТ. У 67,6% детей (n=46) с острым течением заболевания и отсутствием изменений на МРТ период регресса клинической симптоматики составил в среднем  $25,0 \pm 6,0$  дней. У 32,4% (n=22) детей с острым течением и очагами.

Таким образом неврологические последствия энцефалитов характеризуются политопичностью очаговой неврологической симптоматики с преобладанием стволово-мозжечковых, пирамидных, мозжечковых и стволовых нарушений при ПЭ (90,5%), тогда как при ВЭ неврологическая симптоматика выявлялась реже (50,5%).

Благодаря проведенному исследованию и обобщению данных по дифференциально-диагностической характеристике клинических симптомов при ПЭ и ВЭ, в зависимости от характера течения выявлено, что при остром, затяжном и хроническом течении ЭФ клинические симптомы и течение больного достоверно отличалось общеинфекционные, менингеальные симптомы, эпилептические приступы и нарушение сознания, так при остром течении болезни превалированием ,затяжном и хроническом течение этих симптомов были менее выраженным, а иногда даже отсутствовали, а превалировали очаговая симптоматика, при хроническом течение больше страдала когнитивная функция: также как речь, мышление, память.

## ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

### 4.1 Диагностические МРТ-паттерны при энцефалитах у детей

В ходе проведенного исследования установлено, что у большинства детей (80,2%, n=81) с ЭФ при обследовании в остром периоде заболевания выявлялись очаговые изменения на МРТ в T2-взвешенном изображении (ВИ) (табл. 4.1).

**Таблица 4.1**

**МРТ-паттерны дифференциальной диагностики ПЭ и ВЭ у детей  
(n/%)**

Паттерн	ПЭ, n=42		ВЭ, n=59		Всего, n=101	
	n	%	n	%	n	%
Отсутствие очагов	3	7,1	2	3,4*	5	5,0
Количество очагов:						
1 очаг	20	47,6	10	16,9*	30	29,7
до 5	19	45,2	41	69,5	60	59,4
до 9	0	0,0	3	5,1	3	3,0
10 и более	0	0,0	3	5,1	3	3,0
Размеры очагов:						
3-10 мм	4	9,5	31	52,5**	35	34,7
11-20 мм	13	31,0	16	27,1	29	28,7
21- 30 мм	20	47,6	4	6,8**	24	23,8
Диффузно белое вещества	5	11,9	0	0,0	5	5,0
Диффузно серое вещество	3	7,1	0	0,0	3	3,0
Диффузно (белое и серое вещество)	2	4,8	0	0,0	2	2,0
Геморрагия в очагах	9	21,4	3	5,1**	12	11,9
Атрофия	1	2,4	2	3,4	3	3,0

Примечание: \* - достоверность данных между показателями ПЭ и ВЭ у детей (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01)

У 3 пациентов (7,1%) с ПЭ и 2-х пациентов с ВЭ (3,4%) очаговые изменения на МРТ не были выявлены ни в одной из исследуемых последовательностей. Количество очагов, их форма, диаметр и локализация имели свои особенности при ПЭ и ВЭ. При ПЭ чаще выявлялись одиночные очаги (47,6%), которые захватывали одну или несколько долей, в 11,9%

случаев наблюдалось диффузное поражение коры обоих полушарий и субкортикального белого вещества. У детей с ВЭ чаще отмечались множественные очаги (69,5%) без признаков диффузного поражения.

Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга выявлялось в конвекситальных отделах больших полушарий мозга и в базальных отделах височных и лобных долей у 21,4% пациентов с ПЭ и у 5,1% детей с ВЭ ( $P < 0,05$ ).

Локализация очаговых изменений и площадь поражения мозга на МРТ при ЭФ определялись этиологией и возрастом пациентов. Так, ЭФ с диффузным поражением структур головного мозга, наблюдались у детей до 6 лет, тогда как в старшей возрастной группе (12-17 лет) встречались очаговые формы. «Диффузность» воспалительных изменений в ЦНС при ЭФ у детей младшего возраста связаны с несформированностью иммунной системы и большей гидрофильностью ткани мозга, чем у детей старшего возраста, определяющие быстроту генерализации инфекционного процесса и развитие отека мозга.

Динамика изменений МР-картины при ЭФ характеризовалась регрессом воспалительно-демиелинизирующих изменений и/или исходом в некротические изменения. При этом полный регресс очагов с восстановлением нормальной структуры мозга при ВЭ встречался достоверно чаще, чем при ПЭ (52,4% (n=22) и 62,7% (n=37) соответственно через 6 месяцев).

Быстрее регрессировали очаги, не имеющие изменений МР-сигнала на T1-ВИ, что связано с преобладанием воспалительно-отечного компонента над демиелинизирующим.

Наибольшая выраженность кистозно-глиозных изменений в исходе ЭФ была установлена при ПЭ. При ВЭ кисты встречались редко (10,2%, n=6). Атрофические изменения с расширением субарахноидальных пространств и желудочков мозга наблюдались при ПЭ достоверно чаще, чем при ВЭ.

У 15 детей с ЭФ на основании клинико-лабораторных параметров было отмечено хроническое течение заболевания. Однако, несмотря на

прогрессирование неврологической симптоматики, «новых» очагов у пациентов не появлялось и имевшиеся в остром периоде очаговые изменения претерпевали обратное развитие, но в динамике нарастали атрофические изменения. Этот факт свидетельствует, что при ЭФ процесс смещается внутрь клеток (нейронов), что определяет нарушение их функционального состояния и клинические проявления хронического течения болезни с формированием симптоматических форм эпилепсии и двигательных дефицитов.

Выявленные дифференциально-диагностические МРТ паттерны ПЭ и ВЭ позволяют своевременно и более эффективно проводить дифференциальную диагностику и планировать тактику ведения детей с данной патологией.

#### **4.2. Диагностические изменения ЭЭГ показателей при энцефалитах у детей**

В основе анализа ЭЭГ находится патофизиологическая интерпретация данных и вынесение диагностического заключения о поражении тех или иных структур мозга и характере патологического процесса. При расшифровке ЭЭГ учитывали характер биопотенциалов, их локализацию, частоту, амплитуду, наличие ритмической активности и доминирующий ритм, степень синхронизации биоритмов по разным отведениям, выраженность зональных различий, наличие очаговых изменений, межполушарной асимметрии, разрядов пароксизмальной патологической активности.

Исходя из нашего наблюдения, были выявлены следующие количественные изменения биоэлектрической активности головного мозга при ЭФ у всех обследованных детей (42 - ПЭ и 59 – ВЭ). Обследование проводилось в течение 30-45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС.

Альфа ритм в норме лучше всего выражен в затылочных отделах, по направлению кпереди амплитуда его постепенно уменьшается. При затяжном течении ЭФ происходит постепенное формирование ритмической активности на ЭЭГ. В этот период на ЭЭГ преобладают дельта волны, частота которых

увеличивается, они приобретают билатерально – синхронную организацию, что свидетельствует о созревании механизмов, обеспечивающих взаимодействие полушарий мозга через срединные структуры. При регрессе неврологической симптоматики формируется альфа ритм на ЭЭГ с постепенным уменьшением количества дельта- и тета- волн.

У детей с ПЭ и ВЭ с затяжным течением неврологической симптоматики наблюдалось перераспределение альфа ритма – сглаживание или даже извращение зональных различий. В 45,8% вспышки альфа ритма были зарегистрированы в передних отделах головного мозга у детей с ПЭ и доминировали в одном из полушарий, тогда как с ВЭ у 76,2% детей ( $P < 0,05$ ) и были билатерально-синхронизированы. Частота альфа ритма представлена в таблице 4.2.

**Таблица 4.2**

**Частотная характеристика альфа ритма**

Группы	Возраст (лет)				
	0-1	1-3	4-6	7-12	13-17
Норма	>5 Гц	>6 Гц	>7 Гц	>8 Гц	8-13 Гц
ПЭ	5,5±0,25	5,7±0,41	5,88±0,54	7,5±0,35	7,13±0,82
ВЭ	4,75±0,25 <sup>^</sup>	5,57±0,2	6,0±0,5	6,9±0,58 <sup>^</sup>	7,3±0,89

Примечание: <sup>^</sup> - достоверность данных между группами ( $P < 0,05$ )

У детей с ЭФ регистрируются достоверно низкие показатели частоты альфа ритма во всех возрастных группах. Медленный вариант альфа ритма: ритмы с частотой – 4,5-7,13 Гц (в зависимости от возраста) смешивался с периодическими медленными волнами.

Следующей количественной характеристикой альфа ритма является его амплитуда, которая в норме часто возрастает и убывает, и образует веретено альфа ритма. Амплитуда альфа ритма и его веретен как правило симметричны по полушариям головного мозга. Однако асимметрия по альфа ритму даже устойчивая, не всегда является патологической. Так в наших исследованиях асимметрия регистрировалась у детей с ЭФ в 86,4% (n=51).

По данным многих исследований бета ритм в большинстве случаев у здоровых детей регистрируется в области передних центральных извилин. У детей с ВЭ расположение бета ритма в задних центральных и лобные извилинах составляет 61,0% (n=36), тогда как при ПЭ – 92,9% (n=39).

Амплитуда бета ритма в норме до 15 мкВ. Изучив показатели детей с ВЭ мы зарегистрировали достоверно высокие цифры  $26,8 \pm 0,6$  ( $P < 0,001$ ), так же, как и при ПЭ –  $28,1 \pm 2,1$ , хотя достоверной разницы между группами выявлено не было.

По нашим данным у 100% детей с ЭФ на ЭЭГ выявлялось отсутствие локальности в появлении этих колебаний, непостоянство их пространственного распределения, отсутствие существенной билатеральной синхронии. По частоте тета- и дельта- ритмов нами были получены следующие результаты: у здоровых детей эти показатели составляли  $4,73 \pm 0,16$  и  $1,73 \pm 0,14$  соответственно, тогда как у детей с ВЭ –  $4,15 \pm 0,1$  и  $1,2 \pm 0,12$ , а у детей с ПЭ –  $4,22 \pm 0,1$  и  $1,03 \pm 0,1$ . Прослеживается незначительная разница данных показателей в сравнительном аспекте.

Изучение амплитуды тета- и дельта- ритмов показало, что у детей с ЭФ регистрируются достоверно высокие показатели. Данный факт свидетельствует об диффузности поражения белого вещества головного мозга с вовлечением срединных структур головного мозга.

Интерпретируя данные ЭЭГ исследований, мы пришли к следующим результатам, что диффузные эпилептические патологические изменения наиболее часто встречаются у детей с ПЭ (47,6%), чем у детей с ВЭ ( $18,6 \pm 2,5\%$ ), тогда как встречаемость неэпилептических диффузных изменений у обследованных детей с ЭФ в обеих подгруппах практически одинакова (83,1% против 95,2%).

Электроэнцефалограммы, полученные при исследовании пациентов, согласно модифицированной систематике Е. А. Жирмунской, могут быть сгруппированы в несколько основных типов:

– организованный тип ЭЭГ - доминирование альфа-ритма в затылочных зонах коры с невысоким уровнем медленной активности (норма);

– дезорганизованный тип с преобладанием альфа-активности - альфа-ритм нерегулярный по частоте, амплитуде, форме волн, наличию зональных различий с невысоким уровнем медленной активности (вариант нормы или небольшие изменения);

– дезорганизованный тип с преобладанием тета- и дельта-активности - бездоминантный тип кривой с дизритмией в виде постоянной смены разных ритмов различной амплитуды без четкой последовательности (изменения умеренно нарушенные, трактовка в контексте клиники заболевания);

– гиперсинхронный тип - преобладание по всем областям мозга альфа-ритма, высокой амплитуды (выше 100 мкВ) с невысоким уровнем медленной активности (умеренно нарушенные изменения, которые необходимо трактовать в сопоставлении с клиникой);

– десинхронный тип - снижение индекса альфа-ритма, преобладание биопотенциалов сниженной амплитуды (менее 30 мкВ) с отдельными фрагментами разнообразной ритмической активности (умеренно нарушенные изменения, трактовка в контексте клиники);

– полиритмичный тип - доминирование диффузного медленного тета-ритма, чередование с дельта-волнами; альфа-ритм не выражен (значительно нарушенные изменения);

– медленноволновой тип - доминирование медленного дельтаритма средней и высокой амплитуды с невысоким уровнем тета-ритма; альфа-ритм практически отсутствует (грубо нарушенные изменения).

В динамике наблюдения у детей с ПЭ отмечается наименьшая встречаемость 1-го типа ЭЭГ (59,5%; n=25), тогда как при ВЭ – 72,9% (n=43) через 1 месяц после ЭФ (табл. 4.3).

Таблица 4.3

## Динамика ЭЭГ показателей у детей с ЭФ

Тип ЭЭГ	Периоды динамики											
	Через 1 месяц						Через 4 месяца					
	ПЭ (n=42)		ВЭ (n=59)		ЭФ (n=101)		ПЭ (n=42)		ВЭ (n=59)		ЭФ (n=101)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-й	25	59,5	43	72,9	68	67,3	34	81,0	53	89,8	87	86,1
2-й	10	23,8	9	15,3	19	18,8	5	11,9	4	6,8	9	8,9
3-й	5	11,9	5	8,5	10	9,9	2	4,8	2	3,4	4	4,0
4-й	1	2,4	1	1,7	2	2,0	1	2,4	0	0,0	1	1,0
5-й	1	2,4	1	1,7	2	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Частота представленности гиперсинхронного, 2-го типа ЭЭГ достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась при ПЭ (23,8% против 15,3%). В динамике наблюдения отмечалось снижение частоты встречаемости 2-го типа ЭЭГ при ЭФ (18,8% против 8,9%;  $P < 0,05$ ). Это в определенной степени подтверждает клиническую стабильность неврологических сдвигов в течение 4 месяцев после перенесенного ЭФ, особенно у детей с ВЭ (11,9% против 6,8%).

3-й тип ЭЭГ – десинхронный – встречался в 1,4 раза чаще у детей с ПЭ (11,9% против 8,5%), в свою очередь коррелируя с развитием неврологической симптоматики и хронизации процесса ( $r = -0,689$ ). Сохранение данного ритма у детей с ПЭ через 4 месяца наблюдения (4,8% и 3,4%) возможно связано с хронизацией неврологической симптоматики.

Дезорганизованные, 4-й и 5-й типы ЭЭГ в 1,6 раз чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались у детей с ПЭ через 1 месяц после травмы (4,8% против 3,4%), что связано с более грубыми нарушениями таламо–кортикальных и корково-подкорковых взаимодействий после ЭФ. Через 4 месяца после перенесенного ЭФ у детей с ВЭ данные типы ЭЭГ не встречаются, тогда как при ПЭ – в 2,4%. У этих детей на фоне неравномерного по амплитуде, но устойчивого ритма, обнаруживалась негрубая  $\theta$  и  $\beta$  активность, на ЭЭГ регистрировались отдельные острые волны, асинхронные и синхронизированные  $\beta$ -колебания, билатеральные  $\beta$ -волны и острые

показатели клиники и ЭЭГ по судорогам мы пришли к следующему заключению. У детей при ПЭ в клинике регистрируется 47,6% (20) детей с

судорогами из них у 4-х детей на ЭЭГ не отмечается эпилептическая активность.

У детей при ВЭ в клинике регистрируется 18,6% (11) детей с судорогами из них у 1 ребенка на ЭЭГ не отмечается эпилептическая активность.

#### 4.3. Корреляционные взаимосвязи между клиническими и параклиническими данными энцефалита у детей

У детей с ЭФ наблюдается прямая корреляционная взаимосвязь с показателями ЭЭГ, МРТ и неврологической симптоматикой, полученные данные представлены на рис. 4.1 и 4.2.

В результате полученных данных было установлено, что развитие неврологической симптоматики у детей с ЭФ прямо коррелирует с патологическими изменения на МРТ и ЭЭГ томограммах.

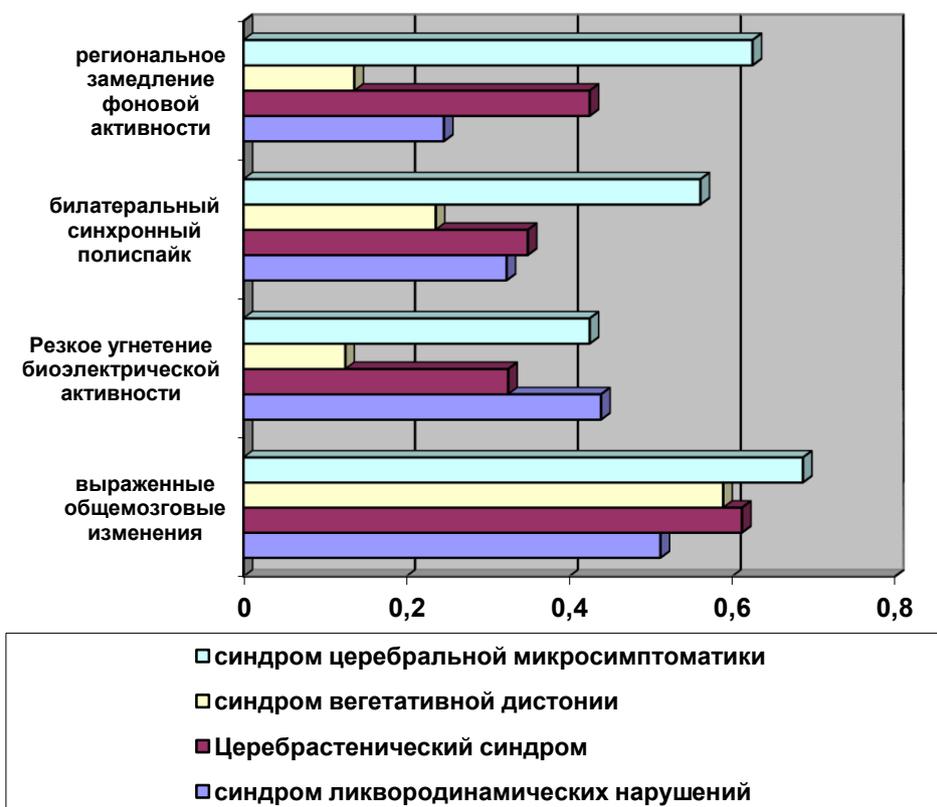
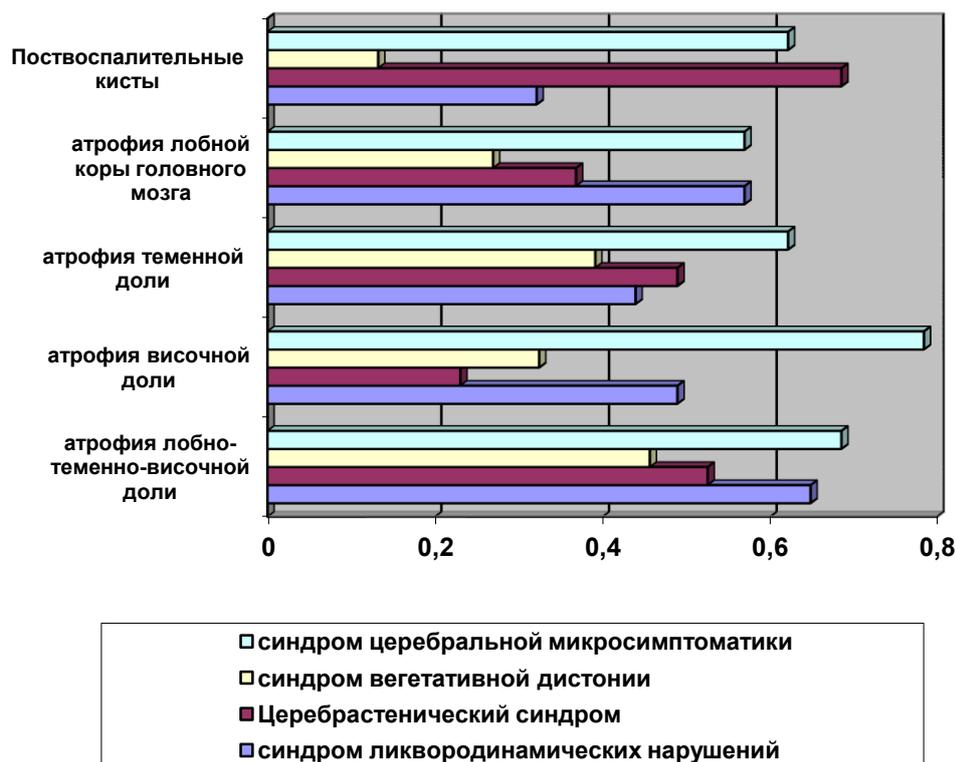


Рис. 4.1. Корреляционная взаимосвязь показателей неврологической симптоматики и данных ЭЭГ



**Рис. 4.2. Корреляционная взаимосвязь показателей неврологической симптоматики и данных МРТ**

#### **4.4. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей от 3 месяцев до 3 лет с помощью шкалы Бейли**

Исследование проводилось у 43 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с ЭФ (основная группа). Исследование проводили через 30-45 дней после перенесенного ЭФ. Для сопоставления полученных результатов нами была отобрана группа практически здоровых детей, состоящих из 20 лиц аналогичного пола и возраста (контрольная группа). В данной работе учитывали только результаты прямых тестов, которые позволяют оценить уровень развития детей по 5 шкалам: когнитивной, мелкой и крупной моторики, рецептивной и экспрессивной речи.

Баллы, полученные детьми при выполнении заданий в каждой из 5 шкал Бейли (средние групповые значения), представлены в таблице 5.1

Таблица 4.4.1

**Средние значения по шкалам Бейли у детей основной и контрольной групп (баллы, среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)**

Группа	Основная группа (n=43)		Контрольная группа (n=20)
	ПЭ (n=20)	ВЭ (n=23)	
Когнитивная шкала	23,4 $\pm$ 2,1*	27,8 $\pm$ 2,3	29,9 $\pm$ 1,8
Рецептивная речь	6,5 $\pm$ 1,2*^	8,9 $\pm$ 1,3*	10,3 $\pm$ 2,2
Экспрессивная речь	6,6 $\pm$ 1,2*^	7,8 $\pm$ 1,1*	8,7 $\pm$ 1,6
Мелкая моторика	15,4 $\pm$ 1,4*	16,1 $\pm$ 1,5*	19,6 $\pm$ 1,5
Крупная моторика	17,5 $\pm$ 2,2*^	22,4 $\pm$ 2,4*	25,8 $\pm$ 1,8

Примечание: \* - достоверность данных по отношению к показателям контрольной группы ( $P < 0,05$ ); ^ - достоверность данных по отношению к показателям детей с ВЭ ( $P < 0,05$ )

Как видно из представленных данных дети с ПЭ по шкалам Бейли в блоке когнитивного развития набрали наименьший средний показатель, в отличие от детей контрольной группы и детей с ВЭ (23,4 $\pm$ 2,1, 27,8 $\pm$ 2,3 и 29,9 $\pm$ 1,8 баллов соответственно), достоверность данных была отмечена только контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

По шкале рецептивная речь средние баллы у детей с ПЭ имели достоверное снижение не только к показателям контрольной группы, но также и к средним показателям детей с ВЭ (6,5 $\pm$ 1,2, 8,9 $\pm$ 1,3 и 10,3 $\pm$ 2,2 балла соответственно,  $P < 0,05$ ).

Аналогичная картина наблюдается и при сопоставлении данных по шкале экспрессивной речи (6,6 $\pm$ 1,2, 7,8 $\pm$ 1,1 и 8,7 $\pm$ 1,6 баллов соответственно;  $P < 0,05$ ).

Средняя балльная оценка по шкале мелкая моторика была достоверно ниже и у детей с ПЭ и ВЭ по отношению к показателям контрольной группы (15,4 $\pm$ 1,4; 16,1 $\pm$ 1,5 и 19,6 $\pm$ 1,55 балла соответственно;  $P < 0,05$ ).

Показатели по шкале крупная моторика имели достоверное снижение по отношению к данным в контрольной группе, как у детей с ПЭ, так и ВЭ (17,5 $\pm$ 2,2; 22,4 $\pm$ 2,4 и 25,8 $\pm$ 1,8 балла соответственно;  $P < 0,05$ ). У детей с ПЭ

отмечаются самые низкие средние значения, которые носили достоверных характер по отношению к среднему баллы детей с ВЭ ( $17,5 \pm 2,2$  и  $22,4 \pm 2,4$  балла соответственно;  $P < 0,05$ ).

Таким образом, у детей с ЭФ раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций после перенесенного заболевания. При том хочется отметить, что у детей с ПЭ отмечается более низкие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций по отношению к детям с ВЭ. Возможно можно высказать предположение о том, что перенесенный ребенком энцефалит, особенно герпетической этиологии влияет на все стороны нейрокогнитивного развития в последующим.

#### **4.5. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей от 4 до 17 лет**

В данной подглаве приводятся результаты обследования 58 детей с ЭФ, из которых у 22 пациентов – ПЭ, а у 33 – ВЭ. Возраст больных варьировал от 4 до 17 лет. Исследование когнитивной функции проводили по тесту «Запоминание 10 слов» по методике А. Р. Лурия, тесту Тулуз-Пьерона и по тесту М. Люшера.

В основе определения уровня тревоги и компенсации (интенсивность тревоги) находится порядок расположения основных цветов (красного, желтого, зеленого и синего) в начале или конце ряда и смещение дополнительных цветов (черного, серого и коричневого) на первые места. В соответствии с расположением цвета начисляются условные баллы «!». Тревога в целом оценивается суммой знаков «!», числовое выражение баллов от 0 до 12. Чем больше баллов, тем выше уровень тревожности.

На основании проведенного тестирования повышение уровня тревоги выявлено у 51 детей с ЭФ (87,9%). В группе с ПЭ повышение тревожности отмечалось в 21 случаях (95,5%); в группе с ВЭ в 30 случаях (83,3%). И хотя общий уровень тревоги при ПЭ и ВЭ достоверных различий не имел, процент

отсутствия тревоги у детей с ПЭ был ниже (4,5%), чем у детей с РТ (16,7%). Возможно, это объясняется тем, что основной массив пациентов с ПЭ составляют дети более младшего возраста с большей выраженностью эмоционального реагирования.

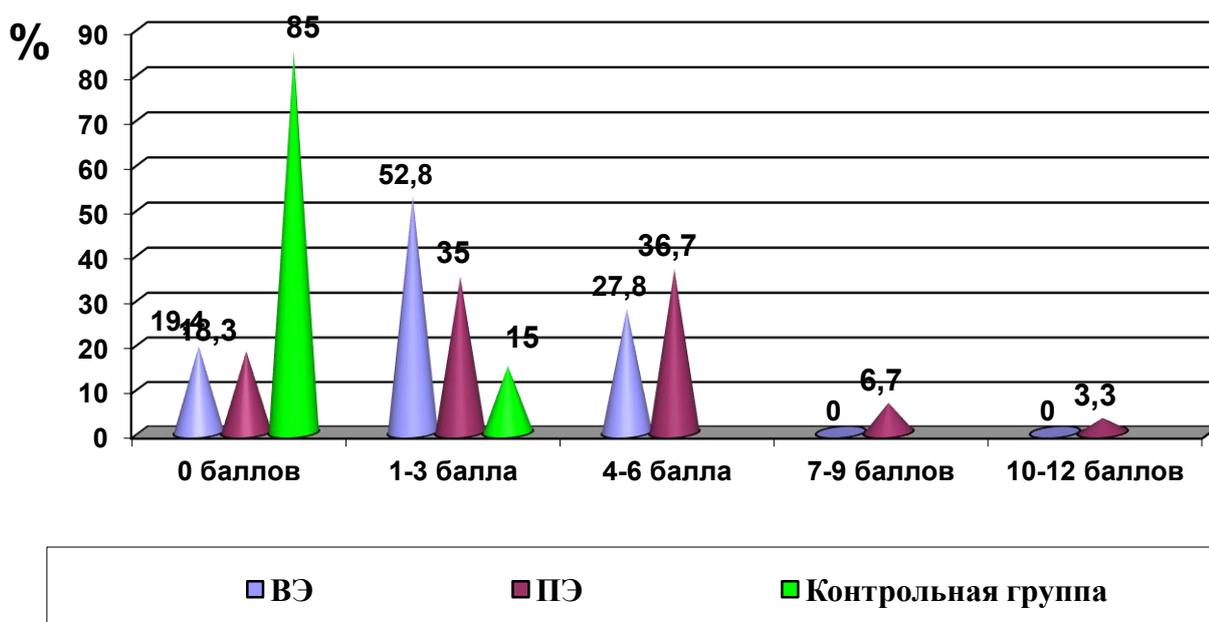
Результаты исследования уровня тревожности в обследуемых группах представлены на рис. 4.5.1.

Как видно из представленных данных у детей с ПЭ наиболее чаще преобладал уровень тревоги 1-3 балла (35%), а в группе с ВЭ 4-6 баллов (52,8%).

Сочетание источников стресса с патологической компенсацией (расположение на первых местах дополнительных цветов) в обеих группах не имело достоверных различий – 54,5% у детей с ПЭ и 52,8% - с ВЭ. При этом нормальная компенсация (расположение на первых местах основных цветов) хотя и не имела высокого уровня достоверности различий, все же была выше у детей с ВЭ (30,6%) по сравнению с группой с ПЭ (18,2%).

**Рис. 4.5.1.**

### Уровень тревожности у детей с ЭФ



Это свидетельствует о более глубоких психологических проблемах пациентов с ПЭ, когда дети, не находя правильного выхода из создавшейся

ситуации, выбирают тип поведения, лишь временно вызывающий облегчение. Отсутствие удовлетворения ущемленной потребности не способствует избавлению их от стресса и поддерживает прогресс неврологических синдромов. Скрытой тревоги в обеих группах выявлено не было.

Выявить «актуальную» проблему (с которой связана эмоциональная напряженность) по тесту Люшера позволяет анализ +/- функции (сочетание цветов первого и последнего ряда).

Среди широкого спектра «актуальных проблем» чаще всего и при ВЭ и ПЭ встречались +3-7 (19,4% и 13,6%); +4-7(16,7% и 9,1%); +5-7(13,9% и 4,5%). Общим для этих пар является стремление избавиться от ограничений, запретов, стремление к свободе и самоутверждению.

Изучение гаммы цветовых предпочтений детей с тикозными гиперкинезами достоверных различий у детей с ПЭ и ВЭ не выявило.

На первом месте у детей с ЭФ чаще встречался желтый (27,8% при ВЭ и 22,7% при ПЭ) и красный цвет (27,8% при ВЭ и 19,4% при ПЭ). Появление желтого цвета на первой позиции говорит о желании освободиться, избавиться от конфликта; о надежде на расслабление, освобождение.

Вторую позицию как при ВЭ, так и при ПЭ занимали красный (27,8% и 19,4%,), желтый (22,2% и 18,2% соответственно) цвета.

На третьей позиции у детей с ПЭ наряду с красным цветом: (22,7%) появлялись синий (13,6%) и фиолетовый (13,6%). В группе с ВЭЭ на третьем месте преобладал; красный (27,8%), синий (19,4%) и зеленый (16,7%) цвета. Однако 22,2% детей в группе с ВЭ и 27,8% с ПЭ предпочли на первом месте дополнительные ахроматичные цвета (8,3% и 13,6% черный, 13,6% и 11,1% серый; 31,8% коричневый при ПЭ).

Появление черного цвета на первой позиции указывает на дополнительный источник тревоги у ребенка, поведение экстремального характера, протест против существующего положения, склонность к депрессии. А появление серого говорит, о неучастии, отгороженности, желании защитить себя от любого внешнего влияния и воздействия.

Таким образом, у больных с ЭФ имеются когнитивные и эмоциональные нарушения, степень выраженности которых зависит от этиологии развития (ПЭ и ВЭ).

Дальнейшее нейропсихологическое исследование включало исследование активности внимания и памяти с помощью пробы «Запоминание 10 слов» по методике А. Р. Лурия. Как известно, методика позволяет исследовать процессы памяти, а именно запоминание, сохранение и воспроизведение информации. Данный тест не только оценивает внимание и память, но и является методом оценки состояния слуховой памяти на слова, а также утомляемости, активности внимания, запоминания, сохранения, воспроизведения, произвольного внимания.

Результаты исследования приведены в таблице 5.2. Как видно из представленных данных, в контрольной группе кратковременная память равнялась в среднем  $7,7 \pm 0,1$  слов, долговременная –  $8,9 \pm 0,1$ , а продуктивность запоминания составила  $87,3 \pm 0,3$ .

У всех обследованных детей с ЭФ выявлены отклонения. Так, кратковременная память равнялась  $6,5 \pm 0,21$ , долговременная –  $7,3 \pm 0,1$ , а продуктивность запоминания составляла  $46,0 \pm 0,13$ , что достоверно отличалось от контрольной группы ( $P < 0,001$ ). То есть, все пациенты называли меньшее число слов, как при первом, так и при повторном воспроизведениях. Соответственно была снижена продуктивность запоминания. Различия при сравнении с контрольной группой составили 16,6% для кратковременной памяти и 17,9% для долговременной памяти.

**Таблица 4.5.1.**

**Исходные показатели пробы на запоминание 10 слов у  
обследованных детей в сравнительном аспекте**

Группа обследованных	Кратковременная память	Долговременная память	Продуктивность запоминания
Контрольная (n=20)	$7,7 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,1$	$87,3 \pm 0,3$

Все больные	7,5±0,2*** 16,6%	7,3±0,1*** 17,9%***	56,0±0,13*** 47,1%
ВЭ (n=36)	7,1±0,12*** 7,79%	7,9±0,13*** 11,2%	54,6±0,13*** 37,4%
ПЭ (n=22)	6,8±0,12***^^ 24,6%	7,1±0,13***^^ 23,5%	48,0±0,11***^^ 56,4%

Примечание: в % представлены данные, отражающие степень увеличения или уменьшения показателя по отношению к контрольной группе. \* - достоверно относительно данных контрольной группы (\*P< 0,05; \*\* P<0,01;\*\*\* P<0,001); ^ - достоверные различия между данными ЛТ и РТ (^P< 0,05; ^^ P<0,01;^^^ P<0,001)

При анализе различий, в группах обследованных выявлены следующие различия. Так, у больных ПЭ кратковременная память равнялась 6,8±0,12, долговременная – 7,1±0,13, а продуктивность запоминания составляла 48,0±0,11. У больных ВЭ эти показатели составили соответственно 7,1±0,12, 7,9±0,13 и 54,6±0,13, что было достоверно выше (P<0,001).

Так различия в отклонения с контролем у детей с ПЭ составили 24,6% для кратковременной памяти, 23,5% для кратковременной и 56,4% для продуктивности запоминания. У детей с ПЭ отклонения составили соответственно 7,79%, 11,2% и 37,4%. Как видно из представленных данных, нарушения параметров обеих составляющих памяти и продуктивности запоминания были более выражены при ПЭ по сравнению с ВЭ.

Таким образом, проведенный нами нейропсихологический тест на запоминание 10 слов выявил снижение показателей как кратковременной, так и долговременной памяти, а также продуктивности запоминания у детей с ЭФ.

Тест Тулуз-Пьерона является одним из вариантов «корректирующей пробы», общий принцип которой был разработан Бурдоном еще в 1895 году. Суть задания состоит в дифференцировании стимулов, близких по форме и содержанию, в течение длительного, точно определенного времени.

Тест Тулуз-Пьерона первично направлен на изучение свойств внимания (концентрации, устойчивости, переключаемости) и психомоторного темпа,

вторично - оценивает точность и надежность переработки информации, волевую регуляцию, личностные характеристики работоспособности и динамику работоспособности во времени.

Основным показателем является коэффициент точности выполнения теста Тулуз-Пьерона, характеризующий развитость произвольного внимания и, в особенности, способность к произвольной концентрации. Именно этот показатель (К) необходимо анализировать в первую очередь, сравнивая полученное числовое значение с нормативами (табл. 4.5.1.).

Точность выполнения теста (К), прежде всего, связана с концентрацией внимания, однако может зависеть и от следующих характеристик:

1. Переключение внимания;
2. Объем внимания;
3. Оперативная память;
4. Визуальное мышление;
5. Личностные особенности (исполнительность, ответственность, тревожность или, напротив, беспечность, расслабленность, инфантильность).

Несистематичность ошибок, когда невозможно обнаружить какую-либо закономерность, в соответствии с которой происходит значительное отклонение от инструкции, свидетельствует о нарушении концентрации внимания.

**Таблица 4.5.2.**

**Исходные показатели теста Тулуз-Пьерона у обследованных детей с ЭФ в сравнительном аспекте**

Возрастные группы	Скорость выполнения (к)				
	патология	слабая	Средняя или возрастная норма	хорошая	Высокая
	0,89 и менее	0,9 -0,91	0,92-0,95	0,96-0,97	0,98-1
ВЭ (n=36)	1 (5%) 0,89	4 (20%) 0,9±0,01	8 (40%) 0,94±0,03	6 (30%) 0,96±0,02	1 (5%) 0,98±0,01
ПЭ (n=22)	3 (10%) 0,89±0,02	10 (33,3%) 0,91±0,01	14 (46,7%) 0,93±0,02	3 (10%) 0,96±0,01	-

Контроль (n=20)	-	-	4 (20%) 0,95±0,02	6 (30%) 0,97±0,01	10 (50%) 0,99±0,02
--------------------	---	---	----------------------	----------------------	-----------------------

Анализ проведенных проб показал достоверное снижение коэффициента концентрации внимания у детей с ВЭ и ПЭ по сравнению с группой контроля, ( $p < 0,001$ ). Дети с ЭФ допускали больше ошибок и пропусков. Коэффициент точности выполнения задания был достоверно ниже у детей с ЭФ, как при ошибках в группе детей с ЭФ варьировало от 3 до 26 при ВЭ и от 3 до 29 при ПЭ. Часть детей допускали ошибки из-за неуверенности в себе, торопливости, желании показать лучший результат.

Показатель производительности (продуктивности) - зависит от количества просмотренных знаков и от точности выполнения. Чем больше просмотрено знаков и выше точность выполнения, тем лучше результат. Продуктивность работы у детей с ЭФ была достоверно ниже ( $p < 0,001$ ).

Коэффициент переключаемости внимания отражает количество ошибок в процентах, чем выше показатель, тем хуже результат. У детей с ЭФ процент ошибок был выше в 1,5-3 раза при ВЭ и ПЭ соответственно ( $p < 0,05$ ).

Темп выполнения задания у всех детей с ЭФ был значительно ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). В обследованной группе отмечалось снижение включаемости в работу, количество обработанных стимулов за первую минуту в основном было меньше, чем в последующие минуты. После сигнала «черта» дети не сразу продолжали работать. У части детей отмечалась установка на скорость, при этом увеличивалось количество ошибок. На основании полученных данных выявлено, что у детей с ВЭ по сравнению с ПЭ достоверно выше концентрация внимания.

Таким образом диагностическими МРТ-паттернами при энцефалитах у детей с высокой степенью достоверности являются количество и размер очагов измененного сигнала в ЦНС, их локализация, а также их динамика, коррелирующие с характером течения заболевания.

Таким образом, характер ЭЭГ при ЭФ у детей во многом зависит от этиологического фактора и клинико-неврологической картины поражения

головного мозга. Данное обстоятельство позволяет уточнить тяжесть поражения головного мозга и прогнозировать неврологический исход заболевания.

У детей с ЭФ раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций после перенесенного заболевания. При том хочется отметить, что у детей с ПЭ отмечается более низкие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций по отношению к детям с ВЭ. Возможно можно высказать предположение о том, что перенесенный ребенком энцефалит, особенно герпетической этиологии влияет на все стороны нейрокогнитивного развития в последующим.

При комплексном клинико-нейропсихологическом тестировании выявлены нарушения динамического праксиса, памяти и внимания у детей с ЭФ. Выраженность нарушений преобладала в группе с ПЭ ( $p < 0,05$ ). Отклонения в психоэмоциональном статусе проявлялись повышенной тревожностью (84,5%), преобладанием сочетания стрессов с патологической компенсацией (51,3%).

## ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Было обследовано 40 детей с энцефалитами в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Контрольную группу составили здоровые дети аналогичного пола и возраста (n=15). С целью изучения характерных особенностей раннего восстановительного периода у детей с ЭФ нами были проанализированы данные детей с ПЭ (20) и с ВЭ (20).

Результаты исследований показали, что у детей с ЭФ при поступлении обнаружили изменения некоторых параметров иммунной системы по сравнению с показателями контрольной группы (здоровых). На фоне лейкоцитоза и лимфоцитоза было выявлено, что в периферической крови у детей с ЭФ относительное количество Т-лимфоцитов составило – 39,1±0,83%, что достоверно ниже контрольных значений – 61,1±1,47% (P<0,001). Не достоверное повышение CD3 маркеров Т-лимфоцитов у детей больных в сравнении с данными контроля обнаружено при анализе их абсолютных значений – 1323,6±86,48 клеток/мкл против 1233,8±93,70 клеток/мкл (P>0,05) (таб. 5.1).

**Таблица 5.1.**

### Показатели клеточного звена иммунитета.

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ЭФ (n=40)
Лейкоциты, г/л	5,5±0,29	7,4±0,31*
Лимфоциты, %	36,6±1,29	45,2±0,93*
Лимфоциты, (абс)	2025,0±154,08	3403,3±208,49*
CD3 <sup>+</sup> , %	61,1±1,47	39,1±0,83*
CD3 <sup>+</sup> (абс)	1233,8±93,70	1323,6±86,48
CD4 <sup>+</sup> , %	35,3±1,34	23,4±0,41*
CD4 <sup>+</sup> (абс)	717,7±63,55	798,2±51,34
CD8 <sup>+</sup> , %	24,5±0,77	19,3±0,50*
CD8 <sup>+</sup> (абс)	496,3±40,02	663,1±46,27*
CD16 <sup>+</sup> , %	13,0±0,60	13,8±0,54
CD16 <sup>+</sup> (абс)	263,1±22,00	467,5±30,91*
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> )	1,5±0,08	1,2±0,04*

Примечание: \* - достоверность данных по сравнению с контрольной группой (P<0,05)

При изучении субпопуляционного состава лимфоидных клеток у обследованных нами детей были выявлены своеобразные изменения функциональной активности и перераспределение субпопуляций лимфоцитов.

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ЭФ показал достоверное снижение числа CD4-клеток в среднем до  $23,4 \pm 0,41\%$ , что в 1,5 раза ниже контрольных значений ( $P < 0,001$ ). Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к повышению, но не отличалось достоверно от контрольных значений. Известно, что именно CD4-лимфоциты играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций.

Известно, что CD8-лимфоциты способны узнавать чужеродный антиген только вместе с собственными молекулами этого класса. Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило  $24,5 \pm 0,77\%$ , абсолютное количество –  $496,3 \pm 40,02$  клеток/мкл. У детей с ЭФ при поступлении относительное содержание CD8 - клеток снижалось, а их абсолютное количество достоверно повышалось по отношению показателей контрольной группы, составляя соответственно  $19,3 \pm 0,50\%$  ( $P < 0,001$ ) и  $663,1 \pm 46,27$  клеток/мкл ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, при ЭФ наблюдается более выраженное снижение относительного содержания Т-хелперов и менее выраженное снижение содержания Т-супрессоров, чем и объясняется снижение ( $P < 0,01$ ) иммунорегуляторного индекса.

Естественные киллеры (ЕК) – лимфоциты, лишенные маркеров Т- и В-лимфоцитов и свойственных им антигенраспознающих рецепторов. При первичном контакте ЕК осуществляют быстрый цитолиз инфицированных вирусами клеток хозяина, являясь важными факторами противовирусной защиты, особенно на ранних этапах иммунопатологии.

Количественное изучение относительного содержания ЕК показало, что у детей с ЭФ при поступлении в периферической крови содержание CD16 - лимфоцитов составляло  $13,8 \pm 0,54\%$ , что не отличается от контрольных

значений –  $13,0 \pm 0,60\%$ . Изучение абсолютного содержания CD16-лимфоцитов при ЭФ выявило достоверное повышение до  $467,5 \pm 30,91$  клеток/мкл ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольными данными ( $263,1 \pm 22,00$  клеток/мкл).

В ходе иммунного ответа В-лимфоциты (CD19) дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. В-лимфоциты могут развивать адекватный иммунный ответ только с помощью Т-хелперов (табл. 6.2). Наши исследования показали, что в периферической крови у детей с ЭФ при поступлении относительное содержание В-лимфоцитов повышалось и достоверно отличалось от показателей контрольной группы, составляя в среднем  $33,9 \pm 0,65\%$  ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 5.2**

**Показатели гуморального звена иммунитета**

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	ЭФ (n=40)
CD19 <sup>+</sup> , %	$25,0 \pm 1,26$	$33,9 \pm 0,65^*$
CD19 <sup>+</sup> (abc)	$510,2 \pm 47,50$	$1156,4 \pm 73,07^*$
IgA, мг%	$127,8 \pm 3,88$	$179,0 \pm 4,55^*$
IgM, мг%	$134,7 \pm 7,42$	$154,4 \pm 3,89^*$
IgG, мг%	$1154,0 \pm 37,68$	$1650,3 \pm 27,73^*$

Примечание: \* -  $P < 0,001$

Абсолютное значение данного показателя повышалось в среднем до  $1156,4 \pm 73,07$  клеток/мкл, что в 2,3 раза выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ).

Интегральным показателем функциональной активности В-лимфоцитов является содержание иммуноглобулинов основных классов (G, A, M). Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у здоровых детей показало, что уровень IgG составил  $1154,0 \pm 37,68$  мг%, а у детей с ЭФ при поступлении наблюдалось достоверное повышение содержания IgG до  $1650,3 \pm 27,73$  мг% ( $P < 0,001$ ).

У детей контрольной группы уровни IgA и IgM в сыворотке крови содержатся в пределах  $127,8 \pm 3,88$  мг% и  $134,7 \pm 7,42$  мг%, а у детей с ЭФ при поступлении их содержание составило соответственно –  $179,0 \pm 4,55$  мг%

( $p < 0,001$ ) и  $156,5 \pm 5,31$  мг/% ( $p < 0,05$ ), что достоверно отличалось от показателей контроля.

Любая иммунологическая реакция в независимости от преобладания гуморального или клеточного ответа начинается с пролиферации. Одним из критериев оценки пролиферативного процесса может быть увеличение или снижение количества лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD38) (таб.5.3).

**Таблица 5.3**

**Показатели некоторых активационных маркеров иммунитета.**

Иммунологические показатели	Контроль (n=15)	Эф (n=30)
CD38 <sup>+</sup> , %	26,5±0,80	32,0±0,58*
CD38 <sup>+</sup> (абс)	530,1±36,46	1083,2±64,41*
CD95 <sup>+</sup> , %	26,3±1,58	33,9±0,57*
CD95 <sup>+</sup> (абс)	523,1±39,76	1162,5±81,19*

Примечание: \* -  $P < 0,001$

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD38 показало, что у детей с ЭФ при поступлении число этих клеток достоверно повышалось по сравнению с контрольной группой. Так, количество CD38-лимфоцитов в контрольной группе составило в среднем  $26,5 \pm 0,80\%$ , а в основной группе –  $32,0 \pm 0,58\%$  ( $P < 0,001$ ). Абсолютные значения этих клеток повышались в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

В настоящее время кроме пассивной гибели клеток выделяется их активное саморазрушение – контролируемый организмом процесс, направленный на поддержание гомеостаза – апоптоз. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах, тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. По мнению некоторых авторов, апоптоз играет двойную роль: положительную – самоубийство клеток приводит к гибели антигена, и отрицатель-

ную – самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток. В наших исследованиях при ЭФ наблюдалось повышение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) соответственно до  $33,9 \pm 0,57\%$  ( $P < 0,001$ ) и  $1162,5 \pm 81,19$  клеток/мкл ( $P < 0,001$ ) при контроле  $26,3 \pm 1,58\%$  и  $523,1 \pm 39,79$  клеток/мкл.

На дальнейшем этапе нами был проведен анализ показателей иммунной системы здоровых детей и детей больных ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде.

Результаты исследований показали, что в периферической крови детей ПЭ и ВЭ на фоне нормальных количеств лейкоцитов и лимфоцитов было выявлено достоверное снижение относительного количества Т-лимфоцитов соответственно до  $52,3 \pm 1,41\%$  и  $50,9 \pm 1,16\%$  по отношению к контрольным значениям –  $61,1 \pm 1,47\%$  ( $P < 0,001$ ). Не достоверное изменение CD3 маркеров Т-лимфоцитов обнаружено и при анализе их абсолютных значений, составляющих соответственно  $1316,4 \pm 184,47$  клеток/мкл и  $1161,1 \pm 102,52$  клеток/мкл против  $1233,8 \pm 93,70$  клеток/мкл в контроле ( $P > 0,05$ ) (таб.4.5).

**Таблица 5.5**

**Показатели клеточного звена иммунитета.**

Имунологические показатели	Острый период (n=40)	Ранний восстановительный период	
		ПЭ (n=20)	ВЭ (n=20)
Лейкоциты, г/л	$7,4 \pm 0,31$	$6,4 \pm 0,44^*$	$6,1 \pm 0,32^*$
Лимфоциты, %	$45,2 \pm 0,93$	$36,8 \pm 1,37^*$	$36,4 \pm 1,00^*$
Лимфоциты, (абс)	$3403,3 \pm 208,49$	$2435,8 \pm 278,56^*$	$2255,5 \pm 164,03^*$
CD3 <sup>+</sup> , %	$39,1 \pm 0,83$	$52,3 \pm 1,41^*$	$50,9 \pm 1,16^*$
CD3 <sup>+</sup> (абс)	$1323,6 \pm 86,48$	$1316,4 \pm 184,47$	$1161,1 \pm 102,59^*$
CD4 <sup>+</sup> , %	$23,4 \pm 0,41$	$27,8 \pm 0,74^*$	$26,7 \pm 1,60^*$
CD4 <sup>+</sup> (абс)	$798,2 \pm 51,34$	$699,0 \pm 96,46$	$623,5 \pm 77,60$
CD8 <sup>+</sup> , %	$19,3 \pm 0,50$	$21,7 \pm 0,67^*$	$20,4 \pm 0,59^*$
CD8 <sup>+</sup> (абс)	$663,1 \pm 46,27$	$548,5 \pm 78,05^*$	$464,9 \pm 42,93^*$
CD16 <sup>+</sup> , %	$13,8 \pm 0,54$	$15,2 \pm 0,54^*$	$16,6 \pm 0,78^*$
CD16 <sup>+</sup> (абс)	$467,5 \pm 30,91$	$386,7 \pm 55,77^*$	$384,3 \pm 42,78^*$
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> )	$1,2 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,05$

Примечание: \* -  $P < 0,05$

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ПЭ в раннем восстановительном периоде показало повышение их числа по сравнению с результатами до лечения. Выявлено, что относительные показатели CD4-клеток ( $27,8 \pm 0,74\%$ ,  $P < 0,5$ ) еще остаются достоверно сниженными по отношению к контрольным значениям. Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к снижению, но не отличалось достоверно от контрольных значений.

Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило  $24,5 \pm 0,77\%$ , абсолютное количество –  $496,3 \pm 40,02$  клеток/мкл. У детей при ПЭ после лечения содержание CD8-клеток достоверно повышалось, но оставалось достоверно ниже контрольных значений, а их абсолютные значения не отличались от показателей контрольной группы, составляя соответственно  $27,8 \pm 0,74\%$  и  $699,0 \pm 96,46$  клеток/мкл.

При ВЭ после лечения выявлено достоверное повышение ( $26,7 \pm 1,60\%$ ,  $P < 0,05$ ) сниженного относительного ( $23,4 \pm 0,41\%$ ,  $P < 0,05$ ) количества и незначительная тенденция к снижению абсолютного числа ( $623,5 \pm 77,60$  клеток/мкл,  $P > 0,05$ ) CD4-клеток у больных при соответствующих контрольных ( $35,3 \pm 1,34\%$  и  $717,7 \pm 63,55$  клеток/мкл) показателей. Выявлена тенденция к повышению относительного числа Т-супрессорных цитотоксических (CD8) клеток до  $20,4 \pm 0,59\%$ , ( $P > 0,05$ ). Абсолютные же количества этих клеток оставались в пределах контрольных значений.

Следовательно, при снижении относительного содержания Т-хелперов содержание Т-супрессоров не изменяется, чем и объясняется снижение иммунорегуляторного индекса.

Изучение относительного содержания ЕК клеток показало, что в периферической крови детей при ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде число CD16-лимфоцитов составляло соответственно  $15,2 \pm 0,54\%$  ( $P < 0,05$ ) и  $16,6 \pm 0,78\%$  ( $P < 0,05$ ), что достоверно выше контрольных значений –

13,0±0,60%. При этом их абсолютное содержание было в пределах контрольных значений (P>0,05).

Наши исследования показали, что в периферической крови у детей при ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде относительное содержание В-лимфоцитов снижалось до контрольных значений, достоверно отличаясь от показателей в остром периоде (33,9±0,65%), и составляло в среднем 25,4±1,29% (P<0,001) и 26,5±0,59% (P<0,001) (таб. 5.6).

Абсолютные значения данного показателя при ПЭ и ВЭ достоверно снижались по отношению значений в остром периоде (1156,4±73,07 клеток/мкл, P<0,001), но не отличались от контрольных показателей и определялись соответственно в пределах 655,1±105,69 клеток/мкл и 599,5±45,10 клеток/мкл при контроле 481,0±49,27 клеток/мкл.

**Таблица 5.6**

**Показатели гуморального звена иммунитета**

Иммунологические показатели	Острый период (n=40)	ПЭ (n=20)	ВЭ (n=20)
CD19 <sup>+</sup> , %	33,9±0,65	25,4±1,29*	26,5±0,59
CD19 <sup>+</sup> (абс)	1156,4±73,07	655,1±105,69	599,5±45,10
IgA, мг%	179,0±4,55	148,1±3,86	156,2±3,64
IgM, мг%	154,4±3,89	152,2±3,26	160,9±4,20
IgG, мг%	1650,3±27,73	1330,0±41,94	1425,5±31,81

У детей контрольной группы уровни IgA, IgM и IgG в сыворотке крови содержатся в пределах 127,8±3,88 мг/%, 134,7±7,42 мг/% и 1154,0±37,68 мг/%. Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде показало, что уровни IgA (148,1±3,86 мг/% и 156,2±2,64 мг/%) и IgG (1330,0±41,94 мг/% и 1425,5±31,81 мг/%) достоверно снижались по отношению к показателям острого периода (179,0±4,55 мг/% и 1650,3±27,73 мг/%), а уровень IgM оставался в пределах уровня острого периода. Все эти данные достоверно отличались от показателей контроля.

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD38 показало, что у детей при ПЭ и ВЭ в остром периоде число относительных и абсолютных ( $32,0 \pm 0,58\%$  и  $1083,2 \pm 64,41$  клеток/мл,  $P < 0,001$ ) показателями этих клеток достоверно повышалось по сравнению с показателем контрольной группы ( $26,5 \pm 0,80\%$  и  $530,1 \pm 36,46$  клеток/мкл). В раннем восстановительном периоде эти показатели достоверно снижались (при ПЭ – до  $28,5 \pm 0,70\%$  и  $688,6 \pm 74,14$  клеток/мкл,  $P < 0,001$ ; при ВЭ – до  $29,3 \pm 0,94\%$  и  $657,3 \pm 46,62$  клеток/мкл,  $P < 0,001$ ), но оставались выше контрольных значений.

В наших исследованиях при ЭФ наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) по отношению показателей в остром периоде ( $P < 0,001$ ). В раннем восстановительном периоде эти показатели статистически не отличались от контрольных значений ( $P < 0,05$ ) (таб. 5.7).

**Таблица 5.7.**

**Показатели некоторых активационных маркеров иммунитета.**

Иммунологические показатели	Острый период (n=40)	ПЭ (n=20)	ВЭ (n=20)
CD38 <sup>+</sup> , %	$32,0 \pm 0,58$	$28,5 \pm 0,70^*$	$29,3 \pm 0,94$
CD388 <sup>+</sup> (абс)	$1083,2 \pm 64,41$	$688,6 \pm 74,14^*$	$657,3 \pm 46,62^*$
CD95 <sup>+</sup> , %	$33,9 \pm 0,57$	$27,2 \pm 0,53^*$	$26,0 \pm 0,93^*$
CD95 <sup>+</sup> (абс)	$1162,5 \pm 81,19$	$662,7 \pm 79,07^*$	$596,4 \pm 59,30^*$

Примечание: \* -  $P < 0,05$

**5.1. Диагностика и дифференциально-диагностические критерии первичных и вторичных энцефалитов у детей**

Диагностика энцефалитов производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования и направлена на определение тяжести, этиологии и показаний к лечению. Подозрение на «ЭНЦЕФАЛИТ» у врача возникает на развитии у ребенка симптомов

очагового поражения ЦНС или симптомов нарушения сознания или фокальных судорог, требующих уточнения причин развития.

Нами был определен алгоритм действий при подозрении на энцефалит

- сбор анамнеза (учитываются случаи заболевания со схожей клинической картиной в семье или в коллективе, который посещает ребенок; наличие карантинных; перенесенные в течение последних 6 месяцев инфекции и травмы; возможные контакты, сведения об укусах клещей, комаров, животных; а также другие эпидемиологические данные).

- при осмотре больного выявляется очаговая симптоматика (пирамидная, мозжечковая, нарушения функции краниальных нервов, расстройства чувствительности и другие симптомы). На основании полученных данных предполагается топический диагноз в структурах нервной системы. Проводится осмотр кожных покровов, слизистых верхних дыхательных путей, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта с целью диагностики симптомов инфекционного процесса в других органах.

- в дальнейшем проводится лучевое обследование (МРТ головного мозга и/или НСГ – для детей до 1 года или КТ – при наличии противопоказаний к МРТ).

- осуществляется диагностическая люмбальная пункция с проведением клинического и биохимического исследования ЦСЖ при подозрении на бактериальную инфекцию и менингеальные симптомы;

### **Клиническая диагностика**

- возраст ребенка позволяет предположить ту или иную этиологию ЭФ

- общеинфекционная симптоматика (лихорадка, интоксикация) зависит от характера течения ЭФ и составляет до 78-90% при остром течении, при затяжном и хроническом течении наблюдается значительно реже (от 45-60% до 18-25%). Выраженность общеинфекционной симптоматики может быть различной от субфебрильной температуры до лихорадки до 38-40°C;

- наличие симптомов поражения кожи и внутренних органов: экзантема, энантема, гастроэнтерит, лимфоаденопатия, катарального синдрома и др. зависит часто от этиологии ЭФ;

- общемозговая симптоматика (головная боль, рвота, тошнота) связаны как с внутричерепной (ликворной) гипертензией, редко – причиной развития данной симптоматики являются вестибулярные нарушения;

- нарушение сознания различной степени тяжести (оглушение, сопор, кома, делирий, галлюцинации) наблюдаются при поражении коры, подкорковых структур, реже связаны с поражением ретикулярной формации. Редко нарушение сознания наблюдается при очаговых изменениях в белом веществе.

- судороги фокальные и/или генерализованные чаще связаны с очаговым поражением структур мозга.

- очаговая неврологическая симптоматика: атаксия, парезы мышц лица, конечностей, нарушения чувствительности, диплопия и другие. При ЭФ очаговые симптомы связаны с фокальным поражением различных структур головного мозга.

Вопросы дифференциальной диагностики энцефалитов представляются актуальными до настоящего времени. Это связано как с особенностями терапии этих заболеваний, так с необходимостью определения прогноза течения, исходов и катамнестического наблюдения.

На основании проведенного нами исследования была составлена дифференциально-диагностическая таблица (табл. 5.1.1.) клинико-параклинических корреляций при первичных и вторичных энцефалитах у детей.

**Таблица 5.1.1.**

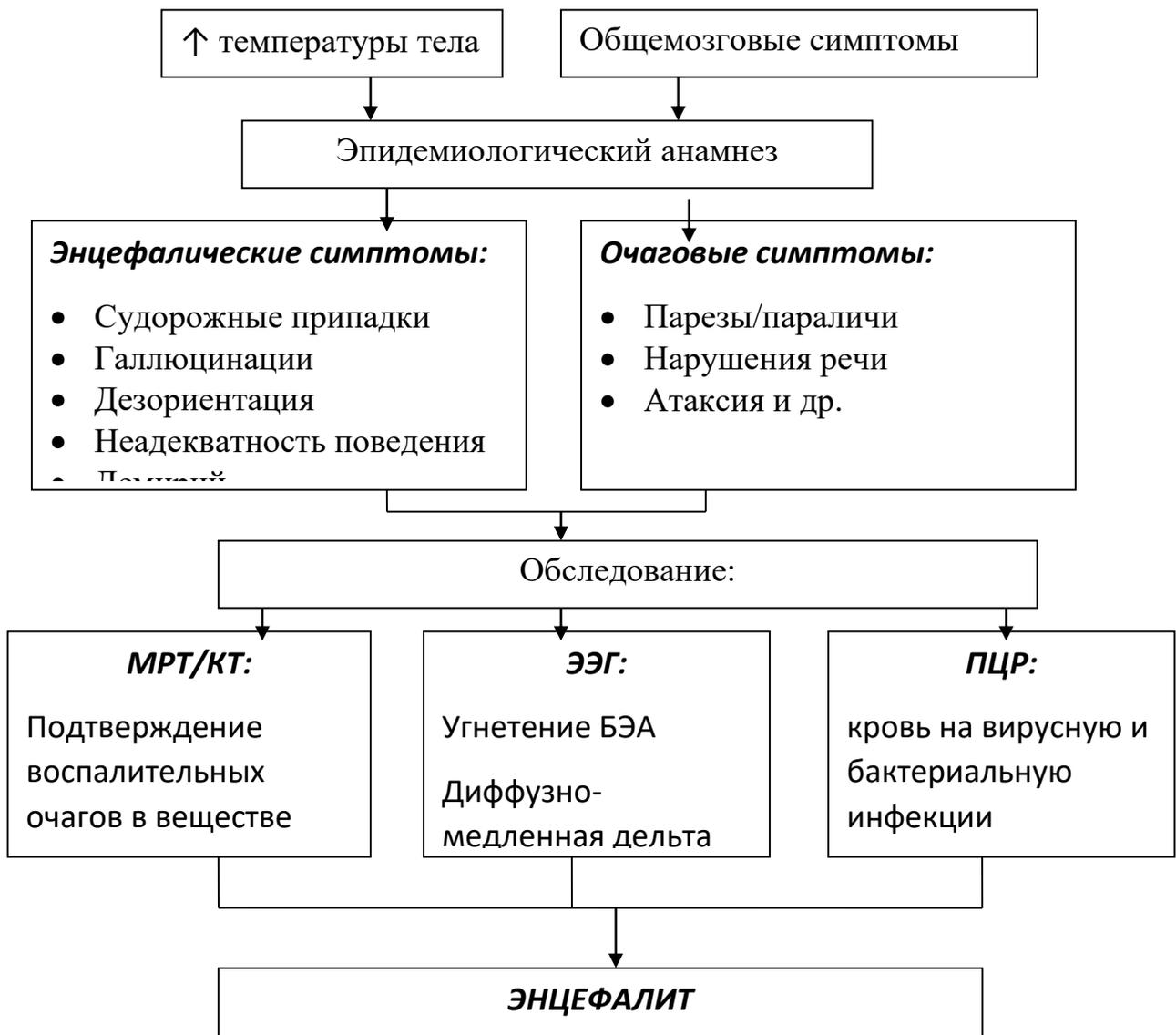
**Дифференциально-диагностическая таблица клинико-параклинических корреляций первичных и вторичных энцефалитов.**

<b>Признак</b>	<b>Первичные энцефалиты</b>	<b>Вторичные энцефалиты</b>
Температура	Высокая	Субфебрильная

Общемозговая симптоматика	+++	+++
Очаговая симптоматика	+++	+++
Нарушение сознания	Кома 2-3 степени до 4-х недель	Кома 1 степени до 10 дней
Течение	Среднее тяжести или тяжелое	Относительно тяжелое
Судороги	Парциальные, чаще моторные	Полиморфные на фоне нарушенного сознания
Нейровизуализация	Гиперинтенсивные очаги преимущественно. Расширение боковых желудочков. Формирование постнекротических кист в период реконвалесценции.	Признаки неокклюзионной гидроцефалии
ЭЭГ	Угнетение БЭА	Диффузная медленная дельта активность

Необходимо отметить, что при первичных энцефалитах наиболее грубые органические изменения отмечались при герпетическом энцефалите. Тогда как краснушный энцефалит имел более благоприятное течение.

На основании дифференциально-диагностической таблицы мы можем начальным симптомам заболевания, выраженности общемозговых нарушений, выраженности гипертермии определить характер поражения нервной системы.



### Алгоритм диагностики

Тяжесть состояния при первичных и вторичных энцефалитах определяется степенью нарушения сознания, характером и частотой судорожного синдрома, формированием органического дефицита. Как правило диагноз первичного и вторичного энцефалита подтверждается результатами нейровизуализации (МРТ и КТ) и ЭЭГ головного мозга.

### Экономическая эффективность

Определение экономической эффективности ( $\mathcal{E}_{уст}$ ) производится следующим образом.

1. Сначала определяем стоимость традиционного лечения ( $S_{скл}$ ):

$$S_{скл} = A_6 * (T_M + Z_{зп}) = 156 * (78\ 000 + 12000) = 22\ 500\ 000 \text{ сум}$$

$$T_M = B_0 * C_0 + M_T = (B_1 * C_1 + B_2 * C_2 + B_3 * C_3) + M_T = 78000 \text{ сум}$$

$D_J$  - Количество по видам расходных материалов израсходованных для клинического диагностирования одного больного ( $J = 1, 2, \dots, N$ );

$C_J$  - Стоимость по видам расходных материалов израсходованных для клинического диагностирования одного больного;

$T_M$  - Стоимость сложного клинического диагностирования одного больного.

$Z_{зп}$  - Затраты на оплату специалиста на обработку результатов диагностирования:

$$Z_{зп} = Z_{вро} + Z_{зпсм} = 9000 + 3000 = 12000 \text{ сум}$$

$Z_{вро}$  - заработная плата врача-окулиста на единицу времени;

$Z_{зпсм}$  - заработная плата среднего медицинского персонала.

2. Теперь определяем стоимость диагностики:

$$S_{прд} = A_6 * T_M = 156 * 78\ 000 = 19\ 500\ 000 \text{ сум}$$

В данном случае экономический эффект ( $\mathcal{E}_{прог}$ ) за счет применения предлагаемого нами алгоритма диагностики энцефалитов определяется:

$$\mathcal{E}_{прог} = S_{скл} - S_{прд} = 22\ 500\ 000 - 19\ 500\ 000 \text{ сум} = \mathbf{3\ 000\ 000 \text{ сум}}$$

Таким образом общая экономическая эффективность от внедрения данных методических рекомендаций составляет - **3 532 500 сум**.

Таким образом, у детей с ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями больных в остром периоде и здоровых детей. В раннем восстановительном периоде выявлено достоверное повышение общего количества CD3, CD4, CD8 и CD16 лимфоцитов и снижение числа CD19, CD38 и CD95 клеток; уровни IgA и IgG снижаются.

Включение алгоритма диагностики и дифференциально-диагностических критерий первичных и вторичных энцефалитов у детей способствует повышению качества диагностики, дифференциальной диагностики и выбору адекватного лечения у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже благоприятно закончившийся энцефалит оставляет в последующем у детей неврологический дефект, вызывающий ментальную задержку и сенсорный дефицит. В периоде реконвалесценции энцефалитов остается большой риск формирования симптоматической эпилепсии. Это обусловлено локальным некротическим (энцефалокластическим) процессом преимущественно в сером веществе головного мозга с образованием структурных дефектов, наличие которых может служить причиной формирования стойкого очага патологической активности в резидуальном периоде. Нередко при КТ и МРТ обследовании выявляются не соответствия между клинической картиной и данными параклинических исследованиями.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения клинико-параклинических особенностей энцефалитов у детей.

В основу исследования были положены данные обследования 101 ребенка с диагнозом с энцефалитами. Дизайн исследования случай-контроль, позволяющий исследовать связь между факторами риска и заболеванием. Пик заболеваемости детей энцефалитами приходится на 1-6 лет (53,4%). Контрольная группа состояла из 20 здоровых детей, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Диагноз ставился на основании анализа анамнестических данных согласно медицинской документации, результатов исследования неврологического статуса, клинико-лабораторного, нейровизуализационного и иммунологических методов исследования.

В ходе исследования были созданы 2 группы:

1 группа вошли 42 ребенка (41,6%) с первичным энцефалитом (ПЭ), во 2 группу - 59 детей (58,4%) с вторичным энцефалитом (ВЭ).

У обследованных детей были обнаружены сопутствующие заболевания в виде патологии ЛОР-органов: тонзиллиты (60%), рино- и пансинуситы (30%), патология носоглотки – 50%, гепатобилиарной системы: дискинезия желчевыводящих путей (59,2%), холециститы (18,3%), желудочно-кишечного

тракта: колиты (19,2%), анемии (32,5%), в результате сбора анамнеза были выявлены следующие перенесенные заболевания: вирусный гепатит А (11,7%), детские инфекции (76,7%).

Дети обеих групп относились к часто болеющим, у них отмечались частые ОРВИ (98,3%) и простудные заболевания, число эпизодов за холодный период составляло 3 раза и выше, это подтверждает факт о снижении иммунного статуса.

В группы исследования мы не включили детей с первичным и вторичным энцефалитом на фоне стойкой органической неврологической патологии, с эпилепсией, с наследственными дегенеративными заболеваниями.

В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики, среди пациентов с ПЭ и ВЭ диагностировалось острое течение, при котором имело место нарастание симптомов в течение 3-14 дней с полным обратным регрессом в течение 1-2 месяцев; затяжное течение, при котором отмечались повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью от 2-х недель до 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 6-12 месяцев; хроническое течение, при котором были повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью более 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 1-3 лет на фоне терапии.

Острое течение ЭФ имело место в 67,3% случаев (n=68), затяжное течение у 17,8% детей (n=18), хроническое течение у 14,9% пациентов (n=15).

При сопоставлении данных у больных с ПЭ и ВЭ в зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики нами установлено, что у детей с ПЭ наиболее часто отмечалось затяжное и хроническое течение, при котором отмечались повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование в отличие от ВЭ.

Острое начало заболевания с быстрым прогрессированием общемозговых и/или очаговых симптомов в течение 1-4 суток было более характерно для детей 4-6 лет, тогда как затяжное течение наиболее часто отмечалось у детей в

возрасте 13-17 лет, хроническое течение встречалось наиболее часто у детей 13-17 лет и у детей до 1 года.

При ВЭ достоверно чаще отмечалось острое течение, при котором имело место нарастание симптомов в течение 3-14 дней с полным обратным регрессом в течение 1-2 месяцев (69,1%;  $P < 0,05$ ). У детей с ПЭ достоверно чаще отмечалось затяжное (61,1%;  $P < 0,05$ ) и хроническое течение (66,7%;  $P < 0,05$ ), при котором отмечались повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью от 2-х недель до 6 месяцев и более 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом на фоне терапии.

При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ПЭ и ВЭ, установлено, что наиболее частыми оказались ветряная оспа, отиты, ангина и/или тонзиллит и кишечные инфекции, частота которых составила 72,7%, 45,3%, 44,7% и 36,0%, соответственно. Ветряная оспа была самым частым заболеванием в анамнезе при ПЭ и ВЭ группах (50,0% при ПЭ, 88,1% - при ВЭ). Достоверные различия по частоте инфекционных заболеваний в анамнезе выявлены между ПЭ и ВЭ, (по 7 заболеваниям из 11). Ангина и/или тонзиллит, а также герпетическая инфекция слизистых и кожи, опоясывающий герпес чаще встречались у детей с ПЭ, чем у пациентов с ВЭ. Врожденные пороки внутренних органов (почек, сердца, легких), глаз, костно-мышечной системы и мозга у детей с воспалительными заболеваниями ЦНС наблюдались редко, но достоверно чаще у детей с ПЭ, чем у пациентов других групп.

Кроме анамнестических данных о перенесенных инфекциях у детей с ЭФ также оценивались общеинфекционные и экстрацеребральные симптомы воспаления других органов, кожных покровов и слизистых, возникающие одновременно с неврологическими симптомами или за 1-2 недели до их развития с целью оценки значения инфекционного фактора в развитии воспалительных заболеваний ЦНС.

Температурная реакция является одним из наиболее характерных проявлений инфекционного процесса, а её отсутствие нередко сопряжено с

затяжным и хроническим течением заболевания, фоновой иммуносупрессией пациента. Также отсутствие температурной реакции встречается при инфицировании некоторыми возбудителями, способными подавлять синтез провоспалительных цитокинов. Среди пациентов с ПЭ и ВЭ повышение температуры при развитии неврологических симптомов наблюдалось в 68,7% случаев.

Однако температура достоверно чаще повышалась у детей с ПЭ (90,2%), чем с ВЭ (66%). При этом фебрильная температура была характерна для детей с ПЭ, а субфебрильная с повышением до 37,5°C чаще встречалась у пациентов с ВЭ. Среди других симптомов часто встречался фарингит (69,3%), экзантемы везикулезного и пятнисто-папулезного характера (43,6%), увеличение лимфатических узлов (24,8%) и энантемы на небе и слизистых щек (18,8%). Если по частоте развития фарингита и лимфаденита достоверных различий в группах пациентов не было получено, то экзантемы достоверно чаще встречались при ПЭ, чем у детей с ВЭ ( $P < 0,05$ ).

Пневмонии, кардиты, гепатиты являлись редкими экстрацеребральными проявлениями инфекции и, в основном, развивались у пациентов раннего возраста с ПЭ, как правило, при тяжелом или крайне-тяжелом течении заболевания. Энтериты чаще наблюдались у детей с ПЭ ( $P < 0,05$ ). В целом наибольшее число и спектр экстрацеребральных инфекционных проявлений отмечался у детей с ПЭ, реже - с ВЭ.

При оценке клинической симптоматики выявлено, что у детей с ПЭ, в отличие от ВЭ, чаще встречалось нарушение сознания с угнетением до уровня сопора-комы (88,1% против 25,4%) и наблюдались эпилептические приступы (47,5%).

Среди очаговой неврологической симптоматики пирамидные и мозжечковые симптомы оказались доминирующими у детей с ПЭ и ВЭ. Степень снижения мышечной силы в конечностях также более значимой среди детей с ПЭ, чем у больных с ВЭ. Благодаря проведенному исследованию и обобщению данных по дифференциально-диагностической характеристике

клинических симптомов при ПЭ и ВЭ, в зависимости от характера течения выявлено, что при остром, затяжном и хроническом течении ЭФ достоверно чаще имели место общеинфекционные, менингеальные симптомов, эпилептические приступы и нарушение сознания.

Обращает на себя внимание высокая частота пирамидных и мозжечковых расстройств как при ПЭ и ВЭ вне зависимости от характера течения, а также высокая частота когнитивных расстройств при хроническом течении ПЭ (40,0%) в отличие от ВЭ (20,0%), при котором достоверно чаще отмечались глазодвигательные нарушения (20,0%). Нарушение функции тазовых органов имело место при ПЭ в 30,0% случаев, при ВЭ - в 14,3% ( $P < 0,05$ ).

Обращало на себя внимание, что при остром течении ЭФ у 68 детей имело место быстрое нарастание неврологических симптомов от нескольких часов до 5-6 суток (в среднем  $3,4 \pm 0,6$  суток) с последующей стабилизацией процесса на протяжении 1-10 дней (в среднем  $5,2 \pm 1,3$  дней) и обратным регрессом симптомов. Дети с острым течением ЭФ госпитализировались в течение первой недели от развития симптомов (в среднем на  $1,6 \pm 0,8$  сутки). Клиническая картина при остром течении ЭФ отличалась частотой развития общеинфекционных проявлений с повышением температуры в среднем до  $38,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , а также наличием интоксикационного синдрома у 97,1% ( $n=66$ ) пациентов. В 97,1% случаев наблюдалось развитие общемозговой симптоматики в виде головной боли, вялости, повторной рвоты, а также нарушения сознания от оглушения (14,7%,  $n=10$ ) до сопора (22,1%,  $n=15$ ) и комы (20,6%,  $n=14$ ). Следует отметить, что в 19,1% ( $n=13$ ) случаев имело место острейшее начало с появлением в первые сутки очаговых неврологических проявлений на фоне высокой лихорадки, менингеальных проявлений с последующим развитием судорожно-коматозного статуса в течение первых суток заболевания. Очаговые неврологические симптомы при остром течении, как правило, возникали одновременно с развитием общеинфекционной симптоматики или реже, в 26,5% ( $n=18$ ) случаев на 2-3 сутки заболевания. У 57,4% ( $n=39$ ) детей определялись менингеальные симптомы.

Практически у всех пациентов значительно страдало общее состояние, к концу первых суток было тяжелым. Период регресса симптоматики коррелировал с продолжительностью очаговых изменений мозга по данным МРТ. У 67,6% детей (n=46) с острым течением заболевания и отсутствием изменений на МРТ период регресса клинической симптоматики составил в среднем  $25,0 \pm 6,0$  дней. У 32,4% (n=22) детей с острым течением и очагами на МРТ период обратного развития очаговых симптомов составил  $28,0 \pm 11,0$  дней.

Затяжное течение ЭФ встречалось у 17,8% (n=18) пациентов и отличалось более длительным периодом нарастания симптоматики в среднем до  $25,3 \pm 7,4$  дней, стабилизацией до  $30,0 \pm 9,0$  дней и затяжным восстановлением в течение  $34,0 \pm 5,0$  дней.

Хроническое ремитирующее течение ЭФ, которое имело место у 15 детей (14,8%), причем 8 больных были раннего возраста, а 7 - старше 13 лет. Заболевание характеризовалось постепенным нарастанием неврологических симптомов с медленным обратным развитием и чередованием периодов обострения и ремиссий. Длительность нарастания неврологической симптоматики при хроническом течении энцефалита составляла более 6 месяцев. Следует отметить, что у детей с хроническим течением также отмечалось благоприятное течение, только в исходе заболевания грубый резидуальный неврологический дефицит определялся при панэнцефалитах у детей раннего возраста.

У 8-ми детей с хроническим течением панэнцефалита причиной развития диффузного процесса была чаще врожденная инфекция. Клинические проявления хронического врожденного заболевания у всех детей наблюдались уже после рождения ребенка, характеризуясь повышенной сонливостью, вялостью. У всех пациентов также наблюдались вовлечение и других органов, чаще легких и печени в виде хронической пневмонии и повышения трансаминаз. Среди клинических симптомов наиболее частыми были отставания психомоторного развития, наблюдавшееся у всех детей, а у двоих

также отмечался судорожный синдром с развитием симптоматической эпилепсии и развивались гемипарезы. Заболевание впервые диагностировалось, когда отставание в психомоторном развитии было уже очевидным или в случаях развития судорожного синдрома, что наблюдалось в среднем в возрасте  $5,1 \pm 1,2$  месяц. Манифестация заболевания, как правило, наблюдалась на фоне нормальной температуры. В одном случае врожденный панэнцефалит сочетался с такими пороками мозга как гипоплазией мозжечка и полимикрогирией. У одного ребенка с панэнцефалитом клинические проявления были «стертыми» до 1,5 лет. А за 11 дней до манифестации у пациента наблюдался подъем температуры в течение 6 дней с последующим медленным прогрессированием неврологического дефицита, развитие атаксии, вялости, центрального пареза. Отмечалась задержка речевого развития и практических навыков. Исходы у детей с панэнцефалитом были неблагоприятными как вследствие более грубого поражения мозга в период его формирования, так и в результате сопутствующих пороков развития ЦНС.

Анализ частоты исходов ЭФ выявил, что как полное выздоровление, так и улучшение с формированием неврологического дефицита от легкой до выраженной степени имело место при остром, затяжном и хроническом течении в 28-30% случаев, неблагоприятным были исходы при ПЭ.

В ходе проведенного исследования установлено, что у большинства детей (80,2%,  $n=81$ ) с ЭФ при обследовании в остром периоде заболевания выявлялись очаговые изменения на МРТ в T2-взвешенном изображении (ВИ).

У 3 пациентов (7,1%) с ПЭ и 2-х пациентов с ВЭ (3,4%) очаговые изменения на МРТ не были выявлены ни в одной из исследуемых последовательностей. Количество очагов, их форма, диаметр и локализация имели свои особенности при ПЭ и ВЭ. При ПЭ чаще выявлялись одиночные очаги (47,6%), которые захватывали одну или несколько долей, в 11,9% случаев наблюдалось диффузное поражение коры обоих полушарий и субкортикального белого вещества. У детей с ВЭ чаще отмечались множественные очаги (69,5%) без признаков диффузного поражения.

Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга выявлялось в конвекситальных отделах больших полушарий мозга и в базальных отделах височных и лобных долей у 21,4% пациентов с ПЭ и у 5,1% детей с ВЭ ( $P < 0,05$ ).

Локализация очаговых изменений и площадь поражения мозга на МРТ при ЭФ определялись этиологией и возрастом пациентов. Так, ЭФ с диффузным поражением структур головного мозга, наблюдались у детей до 6 лет, тогда как в старшей возрастной группе (12-17 лет) встречались очаговые формы. «Диффузность» воспалительных изменений в ЦНС при ЭФ у детей младшего возраста связаны с несформированностью иммунной системы и большей гидрофильностью ткани мозга, чем у детей старшего возраста, определяющие быстроту генерализации инфекционного процесса и развитие отека мозга.

Динамика изменений МР-картины при ЭФ характеризовалась регрессом воспалительно-демиелинизирующих изменений и/или исходом в некротические изменения. При этом полный регресс очагов с восстановлением нормальной структуры мозга при ВЭ встречался достоверно чаще, чем при ПЭ (52,4% ( $n=22$ ) и 62,7% ( $n=37$ ) соответственно через 6 месяцев).

Быстрее регрессировали очаги, не имеющие изменений МР-сигнала на T1-ВИ, что связано с преобладанием воспалительно-отечного компонента над демиелинизирующим.

Наибольшая выраженность кистозно-глиозных изменений в исходе ЭФ была установлена при ПЭ. При ВЭ кисты встречались редко (10,2%,  $n=6$ ). Атрофические изменения с расширением субарахноидальных пространств и желудочков мозга наблюдались при ПЭ достоверно чаще, чем при ВЭ.

У 15 детей с ЭФ на основании клинико-лабораторных параметров было отмечено хроническое течение заболевания. Однако, несмотря на прогрессирование неврологической симптоматики, «новых» очагов у пациентов не появлялось и имевшиеся в остром периоде очаговые изменения

претерпевали обратное развитие, но в динамике нарастали атрофические изменения. Этот факт свидетельствует, что при ЭФ процесс смещается внутрь клеток (нейронов), что определяет нарушение их функционального состояния и клинические проявления хронического течения болезни с формированием симптоматических форм эпилепсии и двигательных дефицитов.

Выявленные дифференциально-диагностические МРТ паттерны ПЭ и ВЭ позволяют своевременно и более эффективно проводить дифференциальную диагностику и планировать тактику ведения детей с данной патологией.

Исходя из нашего наблюдения, были выявлены следующие количественные изменения биоэлектрической активности головного мозга при ЭФ у всех обследованных детей (42 - ПЭ и 59 – ВЭ). Обследование проводилось в течение 30-45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС. Интерпретируя данные ЭЭГ исследований, мы пришли к следующим результатам, что диффузные эпилептические патологические изменения наиболее часто встречаются у детей с ПЭ (47,6%), чем у детей с ВЭ ( $18,6 \pm 2,5\%$ ), тогда как встречаемость неэпилептических диффузных изменений у обследованных детей с ЭФ в обеих подгруппах практически одинакова (83,1% против 95,2%).

В динамике наблюдения у детей с ПЭ отмечается наименьшая встречаемость 1-го типа ЭЭГ (59,5%;  $n=25$ ), тогда как при ВЭ – 72,9% ( $n=43$ ) через 1 месяц после ЭФ.

Частота представленности гиперсинхронного, 2-го типа ЭЭГ достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась при ПЭ (23,8% против 15,3%). В динамике наблюдения отмечалось снижение частоты встречаемости 2-го типа ЭЭГ при ЭФ (18,8% против 8,9%;  $P < 0,05$ ). Это в определенной степени подтверждает клиническую стабильность неврологических сдвигов в течение 4 месяцев после перенесенного ЭФ, особенно у детей с ВЭ (11,9% против 6,8%).

3-й тип ЭЭГ – десинхронный – встречался в 1,4 раза чаще у детей с ПЭ (11,9% против 8,5%), в свою очередь коррелируя с развитием неврологической симптоматики и хронизации процесса ( $r = -0,689$ ). Сохранение данного ритма у

детей с ПЭ через 4 месяца наблюдения (4,8% и 3,4%) возможно связано с хронизацией неврологической симптоматики.

Дезорганизованные, 4-й и 5-й типы ЭЭГ в 1,6 раз чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались у детей с ПЭ через 1 месяц после травмы (4,8% против 3,4%), что связано с более грубыми нарушениями таламо–кортикальных и корково-подкорковых взаимодействий после ЭФ. Через 4 месяца после перенесенного ЭФ у детей с ВЭ данные типы ЭЭГ не встречаются, тогда как при ПЭ – в 2,4%. У этих детей на фоне неравномерного по амплитуде, но устойчивого ритма, обнаруживалась негрубая  $\theta$  и  $\beta$  активность, на ЭЭГ регистрировались отдельные острые волны, асинхронные и синхронизированные  $\beta$ -колебания, билатеральные  $\beta$ -волны и острые потенциалы в задних отделах полушарий.

Изучив показатели клиники и ЭЭГ по судорогам мы пришли к следующему заключению. У детей при ПЭ в клинике регистрируется 47,6% (20) детей с судорогами из них у 4-х детей на ЭЭГ не отмечается эпилептическая активность.

У детей при ВЭ в клинике регистрируется 18,6% (11) детей с судорогами из них у 1 ребенка на ЭЭГ не отмечается эпилептическая активность.

В результате полученных данных было установлено, что развитие неврологической симптоматики у детей с ЭФ прямо коррелирует с патологическими изменениями на МРТ и ЭЭГ томограммах.

У детей с ЭФ раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций после перенесенного заболевания. При том хочется отметить, что у детей с ПЭ отмечается более низкие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций по отношению к детям с ВЭ. Возможно можно высказать предположение о том, что перенесенный ребенком энцефалит, особенно герпетической этиологии влияет на все стороны нейрокогнитивного развития в последующем.

При комплексном клинико-нейропсихологическом тестировании выявлены нарушения динамического праксиса, памяти и внимания у детей с ЭЭФ. Выраженность нарушений преобладала в группе с ПЭ ( $p < 0,05$ ). Отклонения в психо-эмоциональном статусе проявлялись повышенной тревожностью (84,5%), преобладанием сочетания стрессов с патологической компенсацией (51,3%).

Было обследовано 40 детей с энцефалитами в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Контрольную группу составили здоровые дети аналогичного пола и возраста ( $n=15$ ). С целью изучения характерных особенностей раннего восстановительного периода у детей с ЭФ нами были проанализированы данные детей с ПЭ (20) и с ВЭ (20).

Результаты исследований показали, что в периферической крови детей ПЭ и ВЭ на фоне нормальных количеств лейкоцитов и лимфоцитов было выявлено достоверное снижение относительного количества Т-лимфоцитов соответственно до  $52,3 \pm 1,41\%$  и  $50,9 \pm 1,16\%$  по отношению к контрольным значениям –  $61,1 \pm 1,47\%$  ( $P < 0,001$ ). Не достоверное изменение CD3 маркеров Т-лимфоцитов обнаружено и при анализе их абсолютных значений, составляющих соответственно  $1316,4 \pm 184,47$  клеток/мкл и  $1161,1 \pm 102,52$  клеток/мкл против  $1233,8 \pm 93,70$  клеток/мкл в контроле ( $P > 0,05$ )

Анализ результатов изучения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов при ПЭ в раннем восстановительном периоде показало повышение их числа по сравнению с результатами до лечения. Выявлено, что относительные показатели CD4-клеток ( $27,8 \pm 0,74\%$ ,  $P < 0,5$ ) еще остаются достоверно сниженными по отношению к контрольным значениям. Абсолютное число CD4-клеток имело тенденцию к снижению, но не отличалось достоверно от контрольных значений.

Нами было установлено, что в крови у здоровых детей относительное число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов составило  $24,5 \pm 0,77\%$ , абсолютное количество –  $496,3 \pm 40,02$  клеток/мкл. У детей при ПЭ после лечения содержание CD8-клеток достоверно повышалось, но оставалось

достоверно ниже контрольных значений, а их абсолютные значения не отличались от показателей контрольной группы, составляя соответственно  $27,8 \pm 0,74\%$  и  $699,0 \pm 96,46$  клеток/мкл.

При ВЭ после лечения выявлено достоверное повышение ( $26,7 \pm 1,60\%$ ,  $P < 0,05$ ) сниженного относительного ( $23,4 \pm 0,41\%$ ,  $P < 0,05$ ) количества и незначительная тенденция к снижению абсолютного числа ( $623,5 \pm 77,60$  клеток/мкл,  $P > 0,05$ ) CD4-клеток у больных при соответствующих контрольных ( $35,3 \pm 1,34\%$  и  $717,7 \pm 63,55$  клеток/мкл) показателей. Выявлена тенденция к повышению относительного числа Т-супрессорных цитотоксических (CD8) клеток до  $20,4 \pm 0,59\%$ , ( $P > 0,05$ ). Абсолютные же количества этих клеток оставались в пределах контрольных значений.

Следовательно, при снижении относительного содержания Т-хелперов содержание Т-супрессоров не изменяется, чем и объясняется снижение иммунорегуляторного индекса.

Изучение относительного содержания ЕК клеток показало, что в периферической крови детей при ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде число CD16-лимфоцитов составляло соответственно  $15,2 \pm 0,54\%$  ( $P < 0,05$ ) и  $16,6 \pm 0,78\%$  ( $P < 0,05$ ), что достоверно выше контрольных значений –  $13,0 \pm 0,60\%$ . При этом их абсолютное содержание было в пределах контрольных значений ( $P > 0,05$ ).

Наши исследования показали, что в периферической крови у детей при ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде относительное содержание В-лимфоцитов снижалось до контрольных значений, достоверно отличаясь от показателей в остром периоде ( $33,9 \pm 0,65\%$ ), и составляло в среднем  $25,4 \pm 1,29\%$  ( $P < 0,001$ ) и  $26,5 \pm 0,59\%$  ( $P < 0,001$ ) (таб. 6.6).

Абсолютные значения данного показателя при ПЭ и ВЭ достоверно снижались по отношению значений в остром периоде ( $1156,4 \pm 73,07$  клеток/мкл,  $P < 0,001$ ), но не отличались от контрольных показателей и определялись соответственно в пределах  $655,1 \pm 105,69$  клеток/мкл и  $599,5 \pm 45,10$  клеток/мкл при контроле  $481,0 \pm 49,27$  клеток/мкл.

У детей контрольной группы уровни IgA, IgM и IgG в сыворотке крови содержатся в пределах  $127,8 \pm 3,88$  мг/%,  $134,7 \pm 7,42$  мг/% и  $1154,0 \pm 37,68$  мг/%. Изучение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде показало, что уровни IgA ( $148,1 \pm 3,86$  мг/% и  $156,2 \pm 2,64$  мг/%) и IgG ( $1330,0 \pm 41,94$  мг/% и  $11425,5 \pm 31,81$  мг/%) достоверно снижались по отношению к показателям острого периода ( $179,0 \pm 4,55$  мг/% и  $1650,3 \pm 27,73$  мг/%), а уровень IgM оставался в пределах уровня острого периода. Все эти данные достоверно отличались от показателей контроля.

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации CD38 показало, что у детей при ПЭ и ВЭ в остром периоде число относительных и абсолютных ( $32,0 \pm 0,58\%$  и  $1083,2 \pm 64,41$  клеток/мл,  $P < 0,001$ ) показателями этих клеток достоверно повышалось по сравнению с показателем контрольной группы ( $26,5 \pm 0,80\%$  и  $530,1 \pm 36,46$  клеток/мкл). В раннем восстановительном периоде эти показатели достоверно снижались (при ПЭ – до  $28,5 \pm 0,70\%$  и  $688,6 \pm 74,14$  клеток/мкл,  $P < 0,001$ ; при ВЭ – до  $29,3 \pm 0,94\%$  и  $657,3 \pm 46,62$  клеток/мкл,  $P < 0,001$ ), но оставались выше контрольных значений.

В наших исследованиях при ЭФ наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95) по отношению показателей в остром периоде ( $P < 0,001$ ). В раннем восстановительном периоде эти показатели статистически не отличались от контрольных значений ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, у детей с ПЭ и ВЭ в раннем восстановительном периоде обнаружены значительные изменения в иммунной системе по сравнению с аналогичными показателями больных в остром периоде и здоровых детей. В раннем восстановительном периоде выявлено достоверное повышение общего количества CD3, CD4, CD8 и CD16 лимфоцитов и снижение числа CD19, CD38 и CD95 клеток; уровни IgA и IgG снижаются.

Диагностика энцефалитов производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования и направлена

на определение тяжести, этиологии и показаний к лечению. Подозрение на «ЭНЦЕФАЛИТ» у врача возникает на развитии у ребенка симптомов очагового поражения ЦНС или симптомов нарушения сознания или фокальных судорог, требующих уточнения причин развития.

### **Нами был определен алгоритм действий при подозрении на энцефалит**

- сбор анамнеза (учитываются случаи заболевания со схожей клинической картиной в семье или в коллективе, который посещает ребенок; наличие карантинных; перенесенные в течение последних 6 месяцев инфекции и травмы; возможные контакты, сведения об укусах клещей, комаров, животных; а также другие эпидемиологические данные).

- при осмотре больного выявляется очаговая симптоматика (пирамидная, мозжечковая, нарушения функции краниальных нервов, расстройства чувствительности и другие симптомы). На основании полученных данных предполагается топический диагноз в структурах нервной системы. Проводится осмотр кожных покровов, слизистых верхних дыхательных путей, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта с целью диагностики симптомов инфекционного процесса в других органах.

- в дальнейшем проводится лучевое обследование (МРТ головного мозга и/или НСГ – для детей до 1 года или КТ – при наличии противопоказаний к МРТ).

- осуществляется диагностическая люмбальная пункция с проведением клинического и биохимического исследования ЦСЖ при подозрении на бактериальную инфекцию и менингеальные симптомы;

### **Клиническая диагностика**

- возраст ребенка позволяет предположить ту или иную этиологию ЭФ

- общеинфекционная симптоматика (лихорадка, интоксикация) зависит от характера течения ЭФ и составляет до 78-90% при остром течении, при затяжном и хроническом течении наблюдается значительно реже (от 45-60%

до 18-25%). Выраженность общеинфекционной симптоматики может быть различной от субфебрильной температуры до лихорадки до 38-40°C;

- наличие симптомов поражения кожи и внутренних органов: экзантема, энантема, гастроэнтерит, лимфаденопатия, катарального синдрома и др. зависит часто от этиологии ЭФ;

- общемозговая симптоматика (головная боль, рвота, тошнота) связаны как с внутричерепной (ликворной) гипертензией, редко – причиной развития данной симптоматики являются вестибулярные нарушения;

- нарушение сознания различной степени тяжести (оглушение, сопор, кома, делирий, галлюцинации) наблюдаются при поражении коры, подкорковых структур, реже связаны с поражением ретикулярной формации. Редко нарушение сознания наблюдается при очаговых изменениях в белом веществе.

- судороги фокальные и/или генерализованные чаще связаны с очаговым поражением структур мозга.

- очаговая неврологическая симптоматика: атаксия, парезы мышц лица, конечностей, нарушения чувствительности, диплопия и другие. При ЭФ очаговые симптомы связаны с фокальным поражением различных структур головного мозга.

Вопросы дифференциальной диагностики энцефалитов представляются актуальными до настоящего времени. Это связано как с особенностями терапии этих заболеваний, так с необходимостью определения прогноза течения, исходов и катamnестического наблюдения.

На основании проведенного нами исследования была составлена дифференциально-диагностическая таблица клинико-параклинических корреляций при первичных и вторичных энцефалитах у детей.

Необходимо отметить, что при первичных энцефалитах наиболее грубые органические изменения отмечались при герпетическом энцефалите. Тогда как краснушный энцефалит имел более благоприятное течение.

На основании дифференциально-диагностической таблицы мы можем начальным симптомам заболевания, выраженности общемозговых нарушений, выраженности гипертермии определить характер поражения нервной системы.

Тяжесть состояния при первичных и вторичных энцефалитах определяется степенью нарушения сознания, характером и частотой судорожного синдрома, формированием органического дефицита. Как правило диагноз первичного и вторичного энцефалита подтверждается результатами нейровизуализации (МРТ и КТ) и ЭЭГ головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О. - Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы. - Молекулярная биология. - 1995, - Т. 29, - № 4, - с. 727-749.
2. Брок Й. - Получение препаратов иммуноглобулинов. Иммунологические методы. - Пер. с нем., - М., - Медицина, - 1987, - с. 390-413.
3. Быкова Р.Н., Шабалина С.В., Демкина В.А., Макарова Г.В., Крючкова Г.В. — Клинико-иммунологические и нейрофизиологические аспекты диагностики острых вирусных энцефалитов. — Сборник научных трудов.-М., 2007.-№2.-с. 16-18.
4. Вилков Г.А., Менджерицкий А.М., Трапезонцева Р.А. - Механизмы аллергической демиелинизации. - Ростов н/Д., - 1993, - 80 с.
5. Воробьева Н.Л. — Антитела изотипов IgG и IgE к основному белку миелина при демиелинизирующих заболеваниях. — Автореферат канд. дис., - М.,- 1998 г.
6. Воробьева Н.Л. Гервазиева В.Б. Идрисова Ж.Р. - Изучение соотношения аутоиммунных и воспалительных изменений в ЦНС у детей с острыми вирусными энцефалитами. - Медицинская иммунология. - 2000. — Т.2, №2 - с 153-154.
7. Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б., Лещинская Е.В., Сверановская В.В. — Изучение динамики антител к основному белку миелина у детей с вирусной патологией ЦНС. - Тезисы докладов 1 Симпозиума МААКИ «Актуальные проблемы практической аллергологии и клинической иммунологии». Москва. - 1995.-с. 31-32.
8. Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б., Сверановская В.В. - Изучение особенностей иммунологических реакций у больных с демиелинизирующими заболеваниями и вирусной патологией ЦНС. — Труды I Российского конгресса по патофизиологии. Москва. — 1996. — с. 33.
9. Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б., Сверановская В.В. — Определение содержания IgG, IgE антител к основному белку миелина у

неврологических больных и их клиническое значение. - Мед. Иммунол., 1999, №3-4, с.54.

10. Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б. - Соотношение Т хелпер 1 и Т хелпер 2 опосредованного иммунного ответа у детей с вирусными энцефалитами. - Russian Journal of immunology. - 2001. - Т.3, №4. — с. 383392.

11. Воробьева Н.Л., Демкина В.А., Гервазиева В.Б. - Особенности противовирусного иммунитета у больных с рассеянным склерозом. — Нейроиммунология. - 2005. - Т.3, № 1.-е 28-32.

12. Воробьева Н.Л., Идрисова Ж.Р., Гервазиева В.Б. - Соотношение аутоиммунного и реактивного компонентов иммунного ответа в течении вирусных энцефалитов. — Материалы X конференции «Нейроиммунология» Санкт-Петербург - 2001. - с. 46-48.

13. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Воробьева Н.Л. - Anti-MBP antibodies in patients with respiratory viral neuropathology. - First International Congress on immunorehabilitation. Сочи-Дагомыс. - 1994. — с. 122.

14. Гервазиева В.Б. - Демиелинизирующее действие иммунных лимфоцитов в культуре нервной ткани. - Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1973, - Т.75, - № 1-2, - с. 55-58

15. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Козлов В.Е. - Основной белок миелина и его иммунобиологические свойства. - Иммунология. - 1982, - №3, с. 9-14.

16. Григорян С.С, Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. - Оценка иммуноферментного статуса людей по проблемам цельной крови. - Вопросы вирусологии. - 1988. -4.-е. 433-436.

17. Деконенко Е.П., Идрисова Ж.Р., Болдырева М.Н., Воробьева Н.Л. - Течение и исходы краснушного энцефалита у детей. - Сборник научных трудов. Актуальные проблемы медицины. Днепропетровск. — 1999. — с. 166-168.

18. Дэвени Т., Гергей Л. - Аминокислоты, пептиды и белки. — Москва, - Мир, 1976,-364 с.

19. Завалишин И.А., Переседова А.В. - Рассеянный склероз: патогенез и лечение. - Качество жизни. Медицина. - 2004. - №4 (7) - с. 46-50.
20. Завалишин И.А. - Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз. Развитие представлений об этиологии и патогенезе. - Невропат, и психиатрия, - 1996, - №1, - с. 24-28
21. Идрисова Ж.Р., Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Б., Петрухин А.С. - Клинико-иммунологические аспекты патогенеза вирусных энцефалитов. — Медицинская иммунология. - 2001. - Т.3, №4. - с. 541-545.
22. Инфекция нервной системы с прогрессирующим течением. — Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. - СПб. - Фолиант. - 2007. - 263 с.
23. Иегер Л. - Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. - В кн. Клиническая иммунология и аллергия. - Пер. с англ., - Москва, - Медицина, - 1990, - Т. 3, - с. 369-378.
24. Кимова М.В., Мисиков В.К., Дурова О.М., Сучков С.В. - Аутоиммунный синдром и рассеянный склероз: 1. Аутоантитела у больных с рассеянным склерозом. - Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — Москва.-с. 71-72.
25. Кучинскене Д.И. - Клиническое значение определения антител к основному белку миелина у больных рассеянным склерозом, ретробульбарным невритом и их здоровых родственников. - Автореф. дис. канд. мед. наук, - М., - 1992.
26. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. - Острые вирусные энцефалиты у детей - М.,- Медицина, - 1990, - 253 с.
27. Мартыненко И.Н., Лещинская Е.В., Леонтьева И.Н. и др. Исходы острых вирусных энцефалитов у детей по данным катамнестического наблюдения, - Ж. невропат, психиатрии, - 1991, - (1), - с. 37-40.

28. Медицинские стандарты иммунологического обследования больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. - Медицинская иммунология. - 2002. - Т.4, № 2. - с. 379-393.

29. Мисиков В.К., Кимова М.В., Дурова О.М., Воробьев И.И., Пономаренко Н.А., Гнучев Н.В., Габибов А.Г., Сучков С.В. - Аутоиммунный синдром и рассеянный склероз: 3. ДНК-абзимы у больных с рассеянным склерозом. - Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». - Москва. - с. 73-74.

30. Онищенко Г.Г. — Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике. — Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 4. - с. 4-8.

31. Петрухин А.С., Учайкин В.Ф., Идрисова Ж.К. - Герпетический энцефалит у детей. - Пособие для врачей. - М., 2001. - 32 с.

32. Пономаренко Н.А., Кимова М.В., Мисиков В.К., Дурова О.М., Воробьев И.И., Гнучев Н.В., Габибов А.Г., Сучков С.В. — Аутоиммунный синдром и рассеянный склероз: 2. Антимиелиновые аутоантитела с каталитической активностью у больных с рассеянным склерозом. - Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — Москва. - с. 72-73.

33. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики./Под редакцией И.А. Завалишина, В.И. Головкина. - Москва. - 2000, - с.637.

34. Руководство по детской неврологии/Под ред. В.И. Гузевой. - СПб., 1998.-с 233-271.

35. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. - Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2004 с. 260305.

36. Сверановская В.В. - Циркулирующие и фиксированные противомиелиновые антитела при коклюшном экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. - Автореф. дис. канд. мед. наук, - Москва, - 1982.

37. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. - Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2000. - Т.2. Моноциты/макрофаги. - 164 с.
38. Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. - Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания. - М.,- Медицина, - 1990, - с. 207.
39. Хухо Ф. — Нейрохимия. Основы и принципы. - Пер. с англ., - Москва, - Мир, - 1988, - с. 101-105.
40. Чекнев С.Б. - Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? - Иммунология, -1994, - №2, с. 9-17.
41. Чекнев С.Б. - Система естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рассеянного склероза. - Нейроиммунология на пороге 21 века. - С-Петербург, - 1993.
42. Штарк М.Б. — Мозгоспецифические белки (антигены). - Москва, - 1985.
43. Ahtiluoto S., Mannonen L., Paetau A. et al. - In situ hybridization detection of human herpesvirus 6 in brain tissue from fatal encephalitis pediatrics. - 2004. - Vol. 105, N 2. - p. 431 -433.
44. Allergetta M., Nicklas J.A., Sriram S., Albertini R.J. - T cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. - Science. - 1990 - v.247- p.718-721.
45. Bauer J., Wekerle H., Lassmann H. - Apoptosis in brain-specific autoimmune disease. - Current Opinion in Immunol. - 1995 - v.7 - p. 839-843.
46. Beraud-Juven E. - Multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. - Revue du Praticien. - 1994 - v.44, N 1 - p. 69-74.
47. Booss J., Esiri M.M. - Viral encephalitis in humans. - The New England Journal of Medicine. - 2004. - Vol. 350 (1266) - p. 277-279.
48. Brocke S., Veromaa T., Weissman IL. et all - Infection and multiple sclerosis: a possible role for superantigens. - Trends in Microbiology. — 1994 — v.2, N7 - p. 250-254.
49. Burrer R., Buchmeier M.J., Wolfe T., Joey P.C. Ting, Feuer R., Iglesias A., M.G. von Herrath. - Exacerbated pathology of viral encephalitis in mice with

central nervous system-specific autoantibodies. - *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. - 2007. - N170 - p. 557-566.

50. Carolyn V. Gould, Ebbing Lautenbach. - Meningitis and encephalitis. — Evidence-based infectious diseases. - 2006. - N 5 - p. 52-70.

51. Caruso J.M., Tung G.A., Gascon G.G. et al. - Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic. Epstein-Barr virus encephalitis. - *J. Children Neurology*. - 2000. - Vol. 15 (12). - p. 791-796.

52. Cepelowicz J., Tunkel A.R. - Viral encephalitis. — *Viral infections*. - p. 11-19.

53. Chambron J., Namer IJ., Steibel J., Gounot D., Armspach JP. - Etude par imagerie de Resonance Magnetique du role de la barriere hemato-encephalique dans la pathogenese de l'encephalomyelite allergique experimentale: applications a la sclerose en plaques. - *Bulletin de l' Academie Nationale de Medecine*. - 1994 - v. 178, N 9 - p.1647-1665.

54. Chou YK., Jones RE., Bourdette D., et all - Human myelin basic protein (MBP) epitopes recognized by mouse MBP-selected T cell lines from multiple sclerosis patients. - *J. Neuroimmunology*. - 1994 - v.49, N1-2 - p. 45-50.

55. Chou YK., Morrison WJ., Weinberg AD., Dedrick R., et - Immunity to TCR peptides in multiple sclerosis. II. T cell recognition of V beta 5.2 and V beta 6.1 CDR2 peptides. - *J. Immunol.* - 1994-v. 152, N5-p. 2520-2529.

56. Collins AR. - Virus-ligand interactions of OC43 coronavirus with cell membranes. — *Advances in Experimental Medicine & Biology*. - 1993. - v.342 — p.285-291.

57. Cook SD., Rohowsky-Kochan C., Bansil S., Dowling PC. - Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. - *Acta Neurol. Scand. Supplementum*. - 1995 - v. 161 - p. 34-42.

58. Correale J. Li S., Weiner LP., Gilmore W. - Effect of persistent mouse hepatitis virus infection on MHC class I expression in murine atrocities. — *J. Neurosci. Research*. - 1995. - v. 40, N 1 - p. 10-21.

59. Corsico B., Croce MV., Mukherjee R., Segal-Eiras A. - Identification of myelin basic proteins in circulating immune complexes associated with lepromatous leprosy. - *Clinical Immunol. & Immunopathol.* — 1994 - v.71, N 1 — p. 38-43.
60. Coyle P.K. - Viral meningitis and encephalitis. In *conn's current therapy 2005/Ed. Rakel R.E., Bope E.T.* - Philadelphia: WB Saunders, 2005. - p. 951-956.
61. Dal Canto MC., Melvold RW., Kim BS., Miller SD. - Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. - *Microscopy Research & Technique.* - 1995 - v.32, N3-p. 215-229.
62. De Jong M.D., Bach V.C., Phan T.Q. et al. - Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. - *The New England Journal of Medicine.* - 2006. -N352. - p. 686-691.
63. Delhaye S., Paul S., Blakqori G., Minet M., Weber F., Staeheli P., Michiels T. - Neurons produce type I infection during viral encephalitis. - *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* - 2006. - Vol 103, N20-p. 7835-7840.
64. Dyer C.A., Matthieu J.M. — Antibodies to myelin/oligodendrocyte-specific protein and myelin/oligodendrocyte glycoprotein signal distinct changes in the organization of cultured oligodendroglial membrane sheets. - *J. Neurochemistry.* - 1994 - v.62, N 2 - p. 777-787.
65. Ebers G.C. - Multiple sclerosis: New insights from old tools. - *Mayo Clin.Proc.* - 1993 - v.68 - p.711 -712.
66. Fritz RB., Zhao ML. - Encephalitogenicity of myelin basic protein exon-2 peptide in mice. - *J. Neuroimmunology.* — 1994 - v.51, N 1 - p. 1-6.
67. Galin FS., Maier CC., Zhou SR., Whitaker JN., Blalock JE. - Murine V lambda x and V lambda x-containing antibodies bind human myelin basic protein. - *J. Clin. Investig.* - 1996 - v.97, N 2 - p. 486-492.

68. Gearing AJ., Beckett P., Christodoulou M., Churchill M., Clements J. et al. — Processing of tumor necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases. — Nature. - 1994 - v. 370, N 6490 - p. 555-557.
69. Gendelman H.E., Persidsky Y. - Infections of the nervous, system. — Lancet Neurology. - 2005. - N4. - p. 12-15.
70. Gould KE., Swanborg RH. - T and B cell responses to myelin basic protein and encephalitogenic epitopes. - J. Neuroimmunol. — 1993 - v.46, N 1-2 — p. 193-198.
71. Graham G. Niepel, ChB, MRCP, and Cris S. - Aetiology and pathogenesis of Multiple sclerosis. - J. Hospital Pharmacist - January 2003 - vol. 10 -p. 13-16.
72. Griffin D.E., Mangell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. et al. - Encephalitis, myelitis, and neuritis. — Principles and Practice of Infectious Diseases.-2000.-N5, Vol. 2.-p. 1009-1016.
73. Gronning M., Riise T., Kvale G., Albrektsen G. et al - Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study. - Neuroepidemiology. - 1993 - v. 12, N2 - p. 61-69.
74. Halpern R., Ottesen E.A. - IgE responses in human Filariasis IV. Parallel antigen recognition by IgE and IgG antibodies. — J. Immunol. - 1993 — v.136, N1 -p. 1859-1863.
75. Harter D.H., Choppin P.W. - Possible mechanisms in the pathogenesis of postinfections encephalomyelitis. - Immunological Disorders of the Nervous System.-1991.-p. 352-355.
76. Hassan H.K., Cupp E.W., Hill G.E., Katholi C.R., Klingler K., Unnasch T.R. - Avian host preference by vectors of eastern equine encephalomyelitis virus. - The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. - 2003. - Vol. 69 (6) -p. 641-646.
77. Idrisova Z., Vorobjova N.L., Deconenco E.P., Petrukhin A.S., Gervasieva V.B. — Investigation of autoimmune demyelination and inflammation's markers in children with viral encephalitis. — European journal of

Neurology. Abstract of the 5<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies. Copenhagen, Denmark. — 2000. — p.58.

78. Idrisova Z., Vorobjova N.L., Deconenco E.P., Petrukhin A.S., Gervasieva V.B. - Investigation of immunogenetic risk factors of rubella encephalitis in children. - Neurology. - 2001. - Vol.187. - p. 91.

79. Johnson RT. - The virology of demyelinating diseases. [Review] - Annals of Neurology., -1994, - v. 36, - Suppl:S, - p.54-60.

80. Johnson R.T. - Viral encephalitis. - The Dana Guide to Brain Health./Edited by Bloom F.E., Beal M.F., Kupfer D.J. - 2007.

81. Kennedy P. - Viral encephalitis. - J. Neurology. - 2005. Vol. 252, N3 - p. 268-272.

82. Kies M.V. - Chemical studies on an encephalitogenic protein from guinea pig brain/- Ann.N.Y.Acad.sci., - 1965, - v.122, - p. 161-170.

83. Kolokoltsov A.A., Wang E., Colpitis T.M., Weaver S.C., Davey R.A. - Pseudotyped viruses permit rapid Detection of neutralizing antibodies in human and equine serum against Venezuelan equine encephalitis virus. — The American Journal of Tropical Medicine and Hugiene. - 2006. - Vol. 75 (4) - p. 702-709.

84. Kornek B., Storch M., Bauer J. et al. - Distribution of calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis.-Brain. 2001.-Vol. 124-p. 1114-1124.

85. Kruger PG., Nyland HI. - The role of mast cells and diet in the onset and maintenance of multiple sclerosis: a hypothesis. - Medical Hypotheses., - 1995,-v. 44,-N1,-p. 66-69.

86. Kumar D., Humar A. - Emerging viral infections in transplant recipients. - Curr Opin Infect Dis. - 2005. - Vol. 18 (4). - p. 337-341.

87. Laemmli U. — Cleavage of structural proteins: during the assembly of the head bacteriophage. T4. - Nature. - 1970 -N227 - p.680-685.

88. Lancman M.E., Morris H.H. - Epilepsy after central nervous system infection: clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. — Epilepsy Res. - 1996. - Vol. 25 (3). - p. 285-290.

89. Lannes-Vieira J., Gehrman J., Kreutzberg G.W., Wekerle H. - The inflammatory lesion of T-cell line transferred experimental autoimmune encephalomyelitis of the Lewis rat: distinct nature of parenchymal and perivascular infiltrates. - *Acta Neuropathol.* - 1994 - v.87 - p.535-542.

90. Link J. - Interferon-gamma, interleukin-4 and transforming growth factor-beta mRNA expression in multiple sclerosis and myasthenia gravis. - *Acta Neurol. Scand.* - 1994-v.158 (suppl.) -p.51-58.

91. Luxton RW., Zeman A., Holzel H., Harvey P. et al. - Affinity of antigen-specific IgG distinguishes multiple sclerosis from encephalitis. - *J. Neurol. Sci.* - 1995 - v. 132, N1 - p. 11-19.

92. Madden D.R., Garboczi D.N., Wiley D.C. - The antigenic identity of peptide-MHC complexes: a comparison of the conformation of five viral peptides presented by HLA-A2. - *Cell.* - 1993 - N75 - p. 693-708.

93. Maier CC., Le Boeuf RD., Zhou SR - The structure of a myelin basic protein-associated idotype. - *J. Neuroimmunol.* - 1993 - v.46, N 1-2 - p. 235-243.

94. Martin R., Ruddle N.H., Reingold S., Hafler D.A. - T helper cell differentiation in multiple sclerosis and autoimmunity. - *Immunol. Today.* - 1998 - v. 19, № 11 - p.495-499.

95. Menzo S., Manzin A., Bagnarelli P., Varaldo PE. et al - Lack of detectable human T-cell lymphotropic virus type I sequences in samples from multiple sclerosis patients. - *J. Medical Virology.* - 1992 - v. 36, N3 - p. 155-161.

96. Molaei G., Oliver J., Andreadis T.G., Armstrong P.M., Howard J.J. - Molecular identification of blood-meal sources in *Culiseta melanura* and *Culiseta morsitans* from an endemic focus of eastern equine encephalitis virus in New York.

- *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* — 2006. - Vol. 75 (6) -p. 1140-1147.

97. Muzaffar J., Venkata K.P., Gupta N., Kar P. Dengue encephalitis: why we need to identify this entity in a dengue-prone region. — *Singapore Med J.* — 2006. - Vol. 47 (11). - p. 975-977.

98. Nakane P.K., Kawaoi A. - Peroxidase-labeled antibody a new method of conjugation. - J. Histochem. Cytochem.- 1974-v. 22-p. 1084-1091.
99. Nyland H., Myhr KM. - Multiple sclerosis. - Tidsskrift for Den Norske Laegeforening. - 1995 - v. 115, N 17 - p. 2072-2077.
100. O'Garra A., Steinman L., Gijbels K. - CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. - Opinion in Immunol. - 1997 - N9 - p. 872-883.
101. Ohara Y. — The pathomechanisms of virus-induced demyelinating. - Clin. Med. J. - 1994-№ 11 - p.2906-2911.
102. Oleszak EL., Kuzmak J., Good RA., Platsoucas CD. - Immunology of Theiler's murine encephalomyelitis virus infection. — Immunologic Research. - 1995 - v.14, N 1 -p. 13-33.
103. Ouchterlony O. - Antigen-antibody reaction in gell. - Acta Pathol. Microbiol. Scand.- 1949-v. 26-p. 507-510.
104. Panitch HS. - Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. - Annals of Neurology. - 1994 - v. 36, Suppl:S -p.25-28.
105. Perron H. - Microbial agents triggering endogenous retroviruses within genetic susceptibility loci resulting in expression of superantigen and gliotoxic molecules: a plausible "Immunovirogenetic" cascade causing multiple sclerosis. — Modern Aspects of Immunobiology. - 2001. -Vol. 1(5)-p. 198-201.
106. Perron H., Suh M., Lalande B., Gratacap B. et all - Herpes simplex virus ICP0 and ICP4 immediate early proteins strongly enhance expression of a retrovirus harbored by a leptomenigeal cell line from a patient\* with multiple sclerosis. - J. General Virology. - 1993 - v. 74, N Pt1 - p. 65-72.
107. Rautonen J., Koskiniemi M., Vaheri A. - Prognostic factors in childhood acuteencephalitis. - Pediatr Infect Dis J. - 1991. - Vol. 10 (6). - p. 441-446.
108. Roitt I., Brostoff J., Male D. - In: Immunology. - Moscow. - Myr. - 2000 -p.581.
109. Sato S., Kumada S., Koji T., Okaniwa M. - Reversible frontal lobe syndrome associated with influenza virus infection in children. - Pediatr Neurology. - 2000. - Vol. 22 (4). - p. 318-321.

110. Schluesener HJ., Wekerle H. - Autoaggressive T lymphocyte lines recognizing the encephalitogenic region of myelin basic protein: in vivo selection from unprimed T lymphocyte populations. - *J.Immunol.* - 1985 - v. 135 - p.3128-3133.
111. Sejvar J.J. — The evolving epidemiology of viral encephalitis. - *Curr Opin Neurol.* - 2006. - N19. - p. 350-357.
112. Selmaj K., Raine C.S., Cannella B., Brosnan C.F. - Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. - *Clin. Invest. J.* — 1991 - v.87 — p.949-954.
113. Siirin M.T., Duan T., Hao Lei, Guzman H., Travassos Da Rosa A.P.A., Watts D.M., Shu-Yuan Xiao, Tesh R.B. - Chronic St. Louis encephalitis virus in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). - *The American Journal of Tropical Medicine and Hugiene.* - 2007. - Vol. 76 (2) - p. 299-306.
114. Sippy BD., Hofman FM., Wallach D. - Increased expression of tumor necrosis factor-alpha receptors in the brains of patients with AIDS. - *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology.* - 1995 - v. 10, N5 - p. 511-521.
115. Smith K.J., Hall S.M. - Factors directly affecting impulse transmission in inflammatory demyelinating disease: recent advances in our understanding. - *Neurology.* - 2001. - Vol.14. - p. 289-298.
116. Sobel RA., Greer JM., Isaac J., Fondren G., Lees MB. - Immunolocalization of proteolipid protein peptide 103-116 in myelin. - *J. Neuroscience Research.* - 1994 - v.37, N 1 - p. 36-43.
117. Sobel RA. - The pathology of multiple sclerosis. - *Neurologic. Clinics.* — 1995 - v. 13, N 1 — p. 1-21.
118. Sola P., Merelli E., Marasca R. et all - Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: survey of anti-HHV-6 antibodies by immunofluorescence analysis and of viral sequences by polymerase chain reaction. - *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry.* - 1993 - v. 56, N8 -p.917-919.

119. Solomon T., Dung N.M., Vaughn D.W. et al. - Neurological manifestations of dengue infection. - Lancet. - 2000. - Vol. 355 (9209). - p. 1053-1059.
120. Stoner GL. - Polyomavirus models of brain infection and the pathogenesis of multiple sclerosis [Review] - Brain Pathology. - 1993 - v. 3, N3 - p. 213-227.
121. Summers B A., Appel MJ. - Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. - Neuropathol. & Applied Neurobiol. - 1994 - v. 20, N6 - p. 525-534.
122. Sun D., Coleclough C., Hu XZ. - Heterogeneity of rat encephalitogenic T cells elicited by variants of the myelin basic protein (68-86) peptide. - European J. Immunology. - 1995 - v. 25, N 6 - p. 1687-1692.
123. Sun N., Grzybicki D., Castro RF., Murphy S., Perlman S. - Absence of Epstein-Barr virus RNA in multiple sclerosis as assessed by in activation of atrocities in the spinal cord of mice chronically infected with a neurotropic coronavirus. - Virology. - 1995 - v. 213, N2 - p. 482-493.
124. Villoslaba P., Garcia R., Inogez A., Iopez A., Palacios R., Sepulcre J., Fernandez-Diez B., Bendandini M. - Нарушение регуляторных функций клеток TR1 у больных рассеянным склерозом. - Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — Москва. - с. 57-58.
125. Vorobyeva N.L., Gervazieva V.B., Sveranovskaya V.V. - Development of immune response to brain antigens in children with respiratory virus infection. — Congress of European Respiratory Society, Barcelona. - 1995. - suppl. 1388.-p. 611.
126. Vorobyeva N.L., Gervazieva V.B., Sveranovskaya V.V. — Enzyme immunoassay system for the detection of antibodies to basic myelin protein and its clinical use. - International Symposium on Clin. Immunology., San Francisco, USA. - 1995.- Y-03-0009.

127. Wang E., Paessler S., Aguilar P.V., Smith D.R., Coffey L.L., Kang W., Pfeffer M., Olson J., Blair P.J., Guevara C., Estrada-Franco J., Weaver S.C. - A novel, rapid assay for detection and differentiation of serotype-specific antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex alpha viruses. - *The American Journal of Tropical Medicine and Hugiene.* - 2005. - Vol. 72 (6) - p. 805-810.
128. Whitley R.J. - Viral encephalitis. - *The New England Journal of Medicine.* - 1990. - Vol. 323 (4). - p. 242-250.
129. Willenborg DO., Simmons RD., Tamatani T., Miyasaka M. - ICAM-1- dependent pathway is not critically involved in the inflammatory process of autoimmune encephalomyelitis or in cytokine-induced inflammation of the central nervous system. - *J. Neuroimmunol.* - 1993 - v.45, N 1-2 - p. 147-154.
130. Woodrooffe MN. - Cytokine production in the central nervous system. -*Neurology.* - 1995 - v. 45,N6, Suppl 6- p. 6-10.
131. Yi-Wel Tang, P. Shawn Mitchell, Mark J. Espy, Thomas F. Smith, and David H. Persing - Molecular diagnosis of herpes'simplex virus infections in the central nervous system. - *Journal of Clinical Microbiology,* - July 1999. - vol. 37, N37,-p. 2127-2136
132. Zhou SR., Whitaker JN. - Specific modulation of T cells and murine experimental allergic encephalomyelitis by monoclonal anti-idiotypic antibodies. - *J. Immunol.* - 1993 - v.150, N4, -p. 1629-1642
133. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune encephalitisin children. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1460—9.
134. Dalmau J., Graus F., Villarejo A. et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 1831—44.
135. Florance N.R., Davis R.L., Lam C. et al. Anti-N-methyl-D-aspartatereceptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents.*Ann. Neurol.* 2009; 66: 11—8.

136. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123:1481—94.

137. Irani S.R., Bera K., Waters P. et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010; 133: 1655—67.

138. Irani S.R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to KV1 potassium channel-complex proteins (LGI1 and CASPR2) in limbic encephalitis, Morvan syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133: 2724—48.