

© Коллектив авторов, 2006

*Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев, А.А. Вильниц,
Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман, В.В. Карасев,
Н.В. Моргацкий, Е.А. Пискарева, К.О. Шевченко, Д.А. Голяков*

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ*

ФГУ «НИИ детских инфекций Росздрава», г. Санкт-Петербург

Инфекционные заболевания нервной системы (НС) занимают относительно небольшой удельный вес в структуре инфекционных болезней (до 1–3%), но отличаются тяжестью течения, высокой летальностью, частотой органического поражения ЦНС с последующей интеллектуальной недостаточностью, что имеет важное социальное значение. Ключевая роль инфекций в функциональном дисбалансе НС у детей, появление новых возбудителей и изменение гено-фенотипических особенностей «старых» требуют постоянного клинического мониторинга и совершенствования существующих методов диагностики, лечения и профилактики.

Поскольку НИИДИ является единственным региональным центром, куда госпитализируются дети Санкт-Петербурга и Ленинградской области с инфекционными заболеваниями НС, в учреждении проводятся научные исследования по актуальным вопросам диагностики, терапии и профилактики нейроинфекций (НИ) с учетом ведущих научных направлений в педиатрии. Благодаря анализу заболеваемости в отделе НИ НИИДИ за последние 10 лет (более 5000 случаев) выявлено, что в ее структуре имеют место гнойные (32,7%) и серозные (22,9%) менингиты, вирусные энцефалиты (12,2%), демиелинизирующие заболевания центральной (4,9%) и периферической НС (9,6%), инфекционные поражения спинного мозга (17,7%).

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) преобладают среди острых НИ у детей, причем до 95% случаев в этиологии имеют значение менингококк, пневмококк и гемофильная палочка типа b. Заболеваемость *менингококковой инфекцией* (МИ) к 2002 г. снизилась в 3–5 раз по сравнению с нача-

лом 80-х годов (с 9,9 до 2,0 на 100 тыс населения, а среди детей до 14 лет – с 21,0 до 6,8), однако она по-прежнему лидирует среди бактериальных НИ. На 2-м месте по частоте заболеваемости, по данным НИИДИ, в настоящее время находится гемофильный (27,3%), а на третьем – пневмококковый менингит (18,2%).

Среди всех генерализованных форм МИ частота гипертоксических форм составляет 23%, а летальность колеблется от 4,7% до 7%. Среди гипертоксических форм МИ, тяжесть которых была обусловлена развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ) и ДВС-синдрома, преобладали случаи, протекающие с ИТШ I степени (67,6%), по сравнению с ИТШ II (26,5%) и III (5,9%) степени. Благодаря применению в последние годы высококачественных диагностикомов фирмы Био-Мерье для экспресс-диагностики, в бактериологической лаборатории НИИДИ (рук. – проф. А.С. Кветная) бактериологическое подтверждение МИ в 2004 г. составило 65%. Обращает на себя внимание в настоящее время изменение этиологического пейзажа менингококков с уменьшением частоты менингококка B до 50%, C – до 15% и увеличение до 30% менингококка A в 2004 г. В результате анализа возрастной и половой структуры МИ у детей установлено, что среди заболевших на долю детей до 1 года приходилось только 30%, до 3 лет – 29%, причем больные старше 3 лет составили 41%, из них половина старше 7 лет. При изучении чувствительности выделенных штаммов менингококков к антибактериальным препаратам тест-системой АТВНН фибрин Био-Мерье установлены региональные особенности возбудителей: все куль-

* Материалы доложены на Российском научно-практическом форуме «Актуальные проблемы педиатрии и иммунологии», состоявшемся в Санкт-Петербурге 7–9 декабря 2005 г.

туры сохраняют высокую чувствительность к пенициллину, хлорамфениколу (левомецитину сульцинат) и другим β -лактамным антибиотикам при абсолютной резистентности к канамицину, сульфаниламидным препаратам и 50% резистентности к гентамицину. Следует отметить, что в Санкт-Петербурге с 2001 г. выявляются у пациентов с генерализованными формами МИ штаммы менингококков серогруппы Y и W 135. Поэтому сегодня актуальным является вопрос специфической иммунопрофилактики МИ, поскольку в России есть отечественные полисахаридные вакцины против актуальных штаммов менингококка A и C, а также менинго A+C и в стадии регистрации Menomune A+C+Y+W135, коэффициент эффективности которых достигает 85–95%. Учитывая, что все полисахаридные вакцины высоко иммуногенны при вакцинации детей старше 2 лет, то при проведении соответствующих организационных мероприятий сегодня с учетом возрастной структуры МИ, благодаря вакцинации можно предотвратить эпидемию МИ.

В структуре клинических форм МИ особенностью последних лет явилось уменьшение частоты смешанных форм до 38% и менингококкемии без проявлений менингита до 26% на фоне значительного увеличения частоты менингита до 36% в 2004 г, в отличие от предыдущих лет. Не исключено, что это служило одним из факторов высокой, до 38%, частоты диагностических ошибок, в структуре которых до 83,2% составили ОРВИ. Проведенный анализ показал, что только у 32,9% пациентов имели место выраженные симптомы интоксикации. У 26% детей заболевание начиналось остро с лихорадки до 40°С, у 57% – до 39°С, а в 17% случаев температура тела была субфебрильной. У 11% больных МИ в острый период наблюдался диарейный, а в 7% – судорожный синдром.

Благодаря тщательному анализу клинических особенностей МИ у 173 детей определены различные варианты развития заболевания. Молниеносный вариант, который наблюдался нами в 3% случаев, отличался острейшим началом с подъема температуры тела до 40°С, появления озноба. Через 2–6 ч появлялась крупная геморрагическая сыпь со сливными элементами до 10 см в диаметре с некрозами. Через 8–16 ч отмечались носовые, кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеру, сопровождающиеся падением температуры до 34–35°С и АД до 70–60 мм рт. ст. Во всех случаях заболевание заканчивалось летально.

Острый (классический) вариант развития МИ имел место в 74% случаев. Заболевание начиналось остро с подъема температуры тела до 38°С, нарастания симптомов интоксикации, появления рвоты, головной боли и менингеальных симптомов. Через 12–24 ч появлялась геморрагическая сыпь. Заболевание в 95% случаев имело благоприятные исходы, лишь у 5% больных закончилось летально.

Острый («атипичный») вариант развития определялся в 12% наблюдений. Заболевание в 1-й день дебютировало симптомами ОРВИ: катаральные явления, насморк, кашель, боль в горле, умеренные симптомы интоксикации. Ко 2-му дню развивалась лихорадка до 39°С, появлялись выраженные общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы. 4 пациента из этой группы (всего 21 ребенок) умерли.

«Подострый» вариант развития МИ отмечался в наших наблюдениях у 11% детей (19 больных). Заболевание МИ манифестировало появлением выраженных симптомов интоксикации, лихорадки до 39°С. Ко 2-му дню присоединялись общемозговые и менингеальные симптомы, а необильная геморрагическая сыпь появлялась через 72 ч от начала заболевания. Во всех этих случаях МИ имела благоприятное течение.

В ходе проведения данного исследования установлено, что в 77% наблюдений сыпь имела геморрагический характер, в 23% случаев преобладала аллергическая сыпь с единичными геморрагическими элементами. Первые элементы сыпи в 53% наблюдений появлялись на ногах, в 37% – на плечах, в 10% – на груди и животе, причем не отмечалось прямой корреляции между локализацией сыпи и тяжестью течения МИ. Появление сыпи на лице в $\frac{1}{3}$ случаев не коррелировало с развитием гипертонической формы менингококковой инфекции (ГТФМИ). В последние годы отмечается тенденция к нарастанию атипичных случаев заболевания с наличием выраженной геморрагической сыпи при среднетяжелом состоянии и относительно удовлетворительном самочувствии.

Опыт показывает, что мониторинг за антибиотикорезистентностью возбудителей должен быть непрерывным для повышения эффективности стартовой терапии и последующего лечения [1, 2]. Принимая во внимание, что в патогенезе ИТШ триггером развивающихся процессов является эндотоксин бактерий, вызывающий каскад образования биологически активных веществ, в конечном итоге приводящих к гиповолемии и гипоксии органов с последующей их дисфункцией, в клинике НИ НИИДИ отработана последовательность лечебных мероприятий при проведении интенсивной терапии уже с догоспитального этапа. Они включают борьбу с гиповентиляцией и гипоксией (интубация трахеи, ИВЛ), инфузионную терапию, направленную на адекватную перфузию органов и тканей, применение гормонов, а при госпитализации в стационар – дополнительное введение вазоактивных нейрометаболитов, целенаправленную антибиотикотерапию, при нормализации объема циркулирующей крови применение инотропов, что позволило снизить летальность при МИ почти в 4 раза. Летальность остается высокой и связана с поздней диагностикой и неадекватной терапией, как правило, на догоспитальном этапе, в связи с

чем совершенствование неотложной помощи остается актуальной задачей. Наблюдаемая тенденция к учащению атипичных проявлений заболевания диктует необходимость более тщательного проведения дифференциального диагноза во всех случаях появления геморрагической сыпи, потенциально допуская ее менингококковую этиологию. Для своевременной диагностики МИ помимо повышения настороженности врачей необходимо усилить санитарно-просветительную работу среди родителей, которые, как правило, первыми сталкиваются с клиническими проявлениями заболевания.

Особую значимость имеет проблема генерализованных форм *гемофильной инфекции* у детей с проявлениями менингита и ИТШ, поскольку среднегодовое число больных с 1997 г. превышает в 5–10 раз заболеваемость в предыдущие годы. Анализ клинических проявлений 67 больных гемофильными менингитами выявил различные типы течения: в 18% случаев имело место сверхострое течение, обусловленное молниеносным развитием отека головного мозга (ОМГ) или синдрома Уотерхауза – Фридериксена, в 23% – менингит развивался на фоне параменингеального очага инфекции (эпиглоттит, гайморит, остеомиелит, целлюлит), в 59% – изолированный менингит. Частота развития ИТШ (60%) и ОМГ (80%) диктует необходимость разработки не только этиотропной, но и посиндромной патогенетической терапии, особенно при гипертоксических формах инфекции, обуславливающих летальность до 10,3%. Бактериологическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови показало, что причиной развития генерализованных форм инфекции явилась гемофильная палочка типа b 1-го и 4-го биоваров, причем в период эпидемического подъема заболеваемости (1997 г.) преобладали штаммы, обладающие β-лактомазной активностью, а к 2001 г. отмечалось 4-кратное снижение лактомазоположительных штаммов. Характерной была полирезистентность выделенных штаммов, причем если в 1997 г. резистентность к ампициллину составила 94%, гентамицину – 82%, хлорамфениколу – 35%, то к 2002 г. она значительно снизилась и составила 25%, 25% и 18% соответственно. Все выделенные штаммы были чувствительны к цефалоспоридам 3-го поколения и карбапенемам, что определяет стартовую антибактериальную терапию. В настоящее время доказана безопасность и эффективность иммунизации против гемофильной инфекции конъюгированной полисахаридной вакциной АКТ-ХИБ. Профилактические прививки следует рекомендовать всем детям в возрасте от 3 мес до 5 лет (Приказ МЗ РФ от 30.12.1997 №2510/100 «О профилактике гемофильной инфекции»). Вакцину АКТ-ХИБ по желанию родителей можно вводить одновременно с вакцинами календаря прививок или отдельно по индивидуальной схеме не ранее чем через 1 мес после плановых прививок.

В развитии *пневмококковых менингитов* доминируют серотипы пневмококка 1, 6, 9, 14, 19, вызывающие сверхострые и тяжелые формы БГМ как у детей раннего возраста (50%), так и у школьников (50%). У 94% пациентов заболевание осложняется ОГМ, в половине случаев – судорожно-коматозным статусом. Летальность сохраняется высокой – до 26%, а при коматозных формах достигает 64%, несмотря на совершенствование антибактериальной терапии, поскольку исход заболевания определяется своевременностью выявления внутричерепных осложнений с помощью методов нейтроимиджа и адекватностью лечения [1, 3]. Проведенные исследования свидетельствуют, что стартовой терапией при подозрении на пневмококковый менингит должны быть цефалоспорины 3-го поколения, а при наличии мозговой комы – мероприятия, направленные на адекватную перфузию головного мозга, перевод больных на ИВЛ. Одним из перспективных путей лечения пневмококковых менингитов является использование иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВИГ) в комплексной терапии. При тяжелых бактериальных инфекциях из-за генерализованного воспаления эндо- и экзотоксины опосредованно вызывают усиленную активацию моноцитов, макрофагов, гранулоцитов и клеток эндотелия, следствием чего являются усиленный синтез и системное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)1, ИЛ6 и ФНОα, приводящих к увеличению системного отека, повышенной проницаемости сосудов, падению артериального давления. Применение ВИГ способствует нейтрализации токсинов, антигенов и их элиминации, стимуляции фагоцитоза путем опсонизации, пролиферации и созревания иммунокомпетентных клеток, модуляции воспалительного ответа и предотвращению гемодинамических нарушений и дисфункции органов. Опыт показывает, что эффект ВИГ определяется сроками назначения: наиболее эффективно применение в первые 3–5 суток от начала заболевания и в максимальной возрастной дозе. Перспективным является применение отечественного препарата Габриглобин (первый отечественный внутривенный иммуноглобулин с нерасщепленной, сохранившей все биологические функции Fc-фрагмента молекулы IgG, содержание которого в препарате достигает 99%). При тяжелой генерализованной пневмококковой инфекции, протекающей с гнойным менингитом, препарат вводят в разовой дозе 0,2 – 1,0 г на кг массы тела внутривенно капельно со скоростью 25 – 30 капель в минуту ежедневно (на курс 3–5 введений). Введение Габриглобина может сочетаться с антибиотиками и гормонами.

Среди редких БГМ особое место занимают *грибковые менингиты*, являющиеся, как правило, вторичными, вызванные преимущественно грибами рода *Candida*, реже аспергиллой и крип-

тококком. Причем, по нашим данным, при наблюдении за 45 больными, у детей до 3 мес этиологически значимыми являются различные грибы, а в возрасте 4 мес – 5 лет – *Candida albicans*, у больных с вентрикулоперитонеальным шунтом – *Candida albicans*, *Aspergillus spp*, что требует дифференцированного применения противогрибковых препаратов.

У больных, перенесших гнойные менингиты, риск тяжелых неврологических осложнений составляет 26%. Перспективным в лечении затяжных гнойных менингитов является интравентрикулярное введение антифунгальных препаратов и антибиотиков через резервуар Оммаи, что позволяет добиться санации ЦСЖ. Также, учитывая, что затяжное, рецидивирующее течение, как правило, связано с появлением полирезистентных штаммов бактерий, неадекватной антибиотикотерапией, перспективным в этих случаях является проведение в комплексе лечения системной энзимотерапии, эффект которой определяется основными фармакологическими свойствами различных эндопептидаз, играющих роль биологических катализаторов [4]. Энзимы оказывают противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, иммуномодулирующее, вторичное болеутоляющее действие, потенцируют действие антибиотиков, повышая их концентрацию в очаге воспаления, снижают токсичность и побочные эффекты антибиотиков. Влияя на процессы клеточного иммунитета – активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов – энзимные смеси нормализуют дисбаланс между иммунорегуляторными субпопуляциями, усиливают синтез цитокинов, являющихся маркерами Th1-клеток, тем самым способствуя переключению функции лимфоцитов с ответа Th2-типа на Th1-тип. При затяжных грибковых и пневмококковых менингоэнцефалитах системная энзимотерапия нами применялась как бустер-терапия вследствие оптимизации условий доставки этиотропных антибактериальных препаратов за счет улучшения их всасывания и микроциркуляции крови, в том числе в забарьерном очаге воспаления, конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови – α_2 -макроглобулином и др., усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления, т.е. усиления эффекта санации в очаге воспаления, увеличения проницаемости мембран, а также как сервис-терапия для снижения выраженности побочных эффектов антибактериальных препаратов. Наряду с этиотропными препаратами 11 пациентам с кандидозными менингоэнцефалитами в возрасте от 1 года до 9 лет в комплексной терапии применяли вобэнзим за 30 мин до еды из расчета 1 таблетка препарата на 6 кг массы тела ребенка, 3 приема в день в течение 4 – 6 недель (детям раннего возраста таблетки вобэнзима перед употреблением растворяли в 20 мл воды). Благодаря включению в лечение вобэнзима

в $\frac{2}{3}$ случаев удалось достигнуть санации ЦСЖ, сократить частоту назначения повторных курсов противогрибковых препаратов в 3 раза и частоту интратекальных осложнений, связанных с окклюзией ликворопроводящих путей в 2 раза.

Серьезную неврологическую проблему представляют энцефалиты, особенно *герпетический энцефалит* (ГЭ) у детей раннего возраста, который вызывается вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа. Наблюдение за 56 детьми первых 2 лет жизни с верифицированным ГЭ позволило выявить особенности развития заболевания в разные возрастные периоды [5–7]. Так, в раннем неонатальном периоде (1–7-е сутки жизни) заболевание дебютирует у 56% детей остро нарушением сознания до комы, а у 44% – очаговыми симптомами на фоне постепенного угнетения сознания без инфекционного синдрома. В позднем неонатальном периоде (8–28-е сутки) ГЭ протекает по типу менингоэнцефалита с фебрильной лихорадкой и герпетическими высыпаниями в 83% случаев, а в постнеонатальном периоде (с 29-х суток жизни) проявляется судорожно-коматозным статусом у 74% пациентов и выраженным инфекционным синдромом на фоне генерализованной герпетической инфекции в 42% случаев. Благодаря лучевому мониторингу выявлена морфологическая динамика нейроструктурных изменений в головном мозге: в острый период определяются признаки диффузного (65%) или локального (27%) ОГМ, с 6-го дня – деструктивные изменения (72%), внутримозговые кровоизлияния (35%) с формированием на 3–6-й неделе кистозно-глиозных и атрофических изменений. Проведенные исследования позволили отработать наиболее оптимальные сроки и методы лучевых обследований: с первых суток заболевания рекомендовано проведение нейросонографии для выявления неспецифических признаков локального или диффузного ОГМ, а только с 6-х суток целесообразно проведение компьютерной томографии (КТ) с определением локализации и распространенности деструктивных некротических изменений. С 3–6-й недели рекомендована повторная КТ или МРТ для уточнения локализации и объема резидуальных глиозно-атрофических изменений, выявления признаков дисмиелинизации. Многолетние собственные исследования позволили выявить, что эффективность применения зовиракса при ГЭ у детей определяется сроками его назначения. Доказано, что наилучших исходов (выздоровление в 45% случаев, отсутствие исходов в вегетативное состояние) удается добиться при его назначении в первые 3 суток заболевания в суточной дозе не менее 30–45 мг/кг, в то время как применение зовиракса с 4-го по 8-й день болезни существенно снижает эффективность терапии: вегетативное состояние развивается в 40% случаев, а назначение препарата после 9-го дня болезни неэффективно из-за формирования в 52,6% случаев вегетативного

состояния, а в остальных – грубых очаговых проявлениях. Следует отметить, что в последние годы помимо традиционного этиопатогенетического лечения, нами дополнительно с острого периода применяется центральный холиномиметик глиатилин – донатор холина и глицерофосфата, в дозах детям до 7 лет – 500 мг, старше 7 лет – 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки курсом до 14 дней, затем в таблетках – до 2 месяцев. Опыт лечения 45 больных показывает, что применение в терапии глиатилина приводит к достоверному сокращению длительности нарушения сознания, коркового, подкоркового и мозжечкового дефицита, снижению в 2 раза частоты формирования симптоматической эпилепсии, оптимизирует саногенез, сокращая частоту неврологического дефицита в исходе заболевания через 4 месяца до 18% (в группе сравнения в 56,3% случаев имели место резидуальные проявления, причем в 19% – грубые).

При наблюдении в катамнезе в течение 3 лет за 278 детьми, перенесшими БГМ и вирусные энцефалиты, и проведении анализа очаговой неврологической симптоматики после перенесенной НИ выявлены характерные возрастные особенности: у детей 1-го года жизни чаще формируется полиморфная неврологическая симптоматика в виде тетрапарезов, декортикации, децеребрации, гидроцефалии, стойкого судорожного синдрома, грубой задержки психического развития; у детей от 1 года до 3 лет – двигательные нарушения и задержка речевого развития, в более старшем возрасте возрастает значение локальной симптоматики [4, 8, 9]. У детей дошкольного возраста, у которых идет формирование статики и координации, среди неврологических нарушений преобладают атаксия, различные виды мононеврозов и неврозоподобных состояний, а у школьников – нарушения эмоционально-волевой сферы, гипоталамические расстройства, интеллектуальные нарушения. Исходы бактериальных и вирусных НИ зависят от быстроты и правильности постановки диагноза и назначения адекватной терапии. Учитывая стадийность и последовательность разворачивания поражающих и восстановительных процессов в головном мозге при острых НИ, запаздывание морфологического восстановления функциональной активности нейронов по сравнению с клиническим выздоровлением больного, обязательным является после основного курса терапии проведение поздней реабилитации и нейростимуляции. Поскольку одним из важнейших свойств НС является пластичность – способность нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов, что обеспечивает ее адаптацию и эффективную деятельность, именно второй этап лечения направлен на восстановление пластичности, тем самым подразумевается восстановление функции ЦНС после ее повреждения. Процессы нейрональной пластич-

ности сопровождаются активными изменениями астроглии – увеличением числа зон контактов астроцитов и синапсов, видоизменением ультраструктуры астроцитов. Важным следствием нейрональной пластичности, а именно увеличения площади отростков дендрита и числа синапсов на нейроне, является повышение потребности в росте окружающей глии, в частности астроцитарной, и в васкуляризации. В этих процессах задействованы физиологически активные пептиды и нейротрофические ростовые факторы. Именно эти нейротрофические факторы регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и обеспечивают их функциональную стабильность, а также защищают чрезмерно чувствительные нейрональные структуры от повреждения. Перспективным в этих случаях является применение нейротрофической терапии, в частности, препарата церебролизин, который в клинике НИ применяется уже более 30 лет. В настоящее время доказано, что пептидная фракция церебролизина проявляет нейрон-специфическую нейротрофическую активность. Нейротрофические факторы представляют собой секреторные белки, действующие непосредственно на нейроны. Подобно естественным ростовым факторам, биологически активные пептиды церебролизина индуцируют нейрональную дифференцировку, обеспечивают долговременное переживание и поддерживают регенерацию нейронов, а также защищают их от ишемических и токсических повреждений, отчасти благодаря тому, что церебролизин способен предотвращать образование свободных радикалов. Опыт НИИДИ свидетельствует о том, что применение церебролизина при острых НИ эффективно после проведения основного курса терапии. Церебролизин у детей следует применять курсами по 10–20 введений по схеме: 1) внутримышечно по 1–3 мл 1 раз в день или 2) по 3–5–10 мл (в зависимости от возраста) внутривенно капельно в 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Курсы целесообразно проводить 1 раз в 6 мес. в течение 2 или 3 лет при наличии очаговых симптомов. Своевременное и обязательное применение нейротрофической терапии позволяет предотвратить развитие грубого неврологического дефицита и значительно улучшить качество жизни реконвалесцентов НИ.

Значимую проблему представляют *серозные менингиты* (СМ), которые занимают второе место в структуре инфекционных заболеваний НС у детей. За последние 10 лет через клинику НИ и отделение реанимации прошло 812 детей, больных СМ, $\frac{2}{3}$ из которых были в возрасте от 5 до 15 лет [4, 7, 10]. В 10,5% случаев заболевание протекало в виде менингоэнцефалита с вовлечением в процесс ствола мозга и мозжечка, а в 3,1% – в виде менингоэнцефаломиелита с поражением спинного мозга. В результате проведенного анализа течения и исходов СМ у 87 пациентов установлено, что в

80% случаев заболевание было вызвано вирусами (энтеровирусами – у 73,4%, вирусом клещевого энцефалита – у 20%, вирусом ветряной оспы – у 2,2%, опоясывающим герпесом – у 4,4%), а в 7% – причинно-значимыми были бактериальные возбудители (боррелии – у 75%, иерсинии – у 25%). Основу клинической картины СМ составляют общемозговые и менингеальные симптомы, выраженность которых отражает степень воспалительных и гемодинамических нарушений. Избыточный объем ЦСЖ в желудочках мозга и субарахноидальном пространстве возникает не только в результате раздражения сосудистых сплетений и гиперпродукции ЦСЖ, но и за счет увеличения артериального давления, нарушения венозного оттока, интратекального нарастания вазогенного белка и натрия из-за повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Именно эти патогенетические механизмы обуславливают необходимость применения при СМ дегидратационных, ноотропных и сосудистых препаратов.

Исследования последних лет показали, что на течение и исход НИ влияют не только степень микробной инвазии, особенности клеточного и гуморального иммунитета организма, но и состояние мозгового кровообращения, степень дисциркуляторных расстройств и интратекальной ишемии. Полагают, что церебральные ангиодистонические нарушения связаны как с воздействием микроорганизмов на вегетативные структуры, иннервирующие сосуды, так и с активацией синтеза клетками ЦНС (астроцитами, микроглией), иммунокомпетентными клетками крови регуляторных пептидов – цитокинов, среди которых наиболее значимым при внутримозговом инфекционном процессе является фактор некроза опухоли α (ФНО α). Провоспалительный монокин ФНО α , с одной стороны, является прамирующим фактором, повышающим чувствительность астроцитов к воздействию антигена, провоцирует локальные воспалительные реакции и эндотелиальную дисфункцию, а с другой – оказывает прямой защитный эффект на клетки НС благодаря своей антивирусной активности. Патологической сущностью серозного воспаления является также высвобождение арахидоновой кислоты, которая запускает активное образование простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления, в связи с чем может быть эффективно применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), блокирующих активность циклооксигеназ, которые участвуют в превращении арахидоновой кислоты.

В ходе проведенного исследования было выявлено несовершенство традиционной терапии, включающей дегидратационные и симптоматические препараты в сочетании с режимными моментами, поскольку к моменту выписки только 32,3% детей были здоровы, а у остальных наблюдался астеноневротический (29%) и гипертензионный

(12,9%) синдромы, диэнцефальная дисфункция (16,1%), в 9,7% случаев определялась очаговая микросимптоматика. При осмотре через год обнаружено увеличение частоты гипертензионного синдрома (до 19,4%), невротических состояний (до 35,5%) и в 3,2% случаев – развитие эписиндрома. Полученные данные явились основанием для уточнения патогенеза и совершенствования терапии. Благодаря исследованию, проведенному К.И. Коневым [10], определены дифференцированные показания для применения дегидратационных, сосудистых препаратов и НПВС в лечении СМ у детей. Учитывая наличие, по данным доплерографии, гемодинамических расстройств у больных СМ при повышении ликворного давления (ЛД) свыше 15 мм рт. ст. и при ЛД до 7 мм рт. ст., а также их отсутствие при ЛД в диапазоне от 7 до 15 мм рт. ст., обосновано дифференцированное применение дегидратационных препаратов только при повышении ЛД свыше 15 мм рт. ст. Учитывая, что при СМ имеют место гемодинамические нарушения при ЛД более 15 мм рт. ст., а при плеоцитозе более 300 кл/мкл повышается экспрессия ФНО α , что коррелирует с гемодинамическими нарушениями, обосновано назначение сосудистых препаратов при повышении ЛД свыше 15 мм рт. ст. и уровне плеоцитоза более 300 кл/мкл. Исходя из результатов исследования экспрессии ФНО α в ЦСЖ в зависимости от плеоцитоза и мозгового перфузионного давления, указывающих на то, что наличие высокого уровня плеоцитоза (свыше 300 кл/мкл) коррелирует с повышением экспрессии ФНО α в ЦСЖ ($214,7 \pm 97,9$ пг/мл), что, в свою очередь, ведет к снижению мозгового перфузионного давления (ниже 70 мм рт. ст.), а итогом которого является гипоксия и ишемия головного мозга, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активация синтеза биологически активных веществ, простагландинов. В связи с чем предложено дифференцированное назначение НПВС. Опыт лечения 45 больных подтверждает эффективность применения нурофена (действующее вещество ибупрофен), назначаемого детям с СМ с плеоцитозом свыше 300 клеток в 1 мкл с первых дней заболевания и в течение 2 недель в дозе по 100–200 мг 3 раза в день, – более быстрое купирование интратекальных воспалительных процессов, что проявлялось достоверно меньшей продолжительностью менингеальных симптомов и быстрой санацией ЦСЖ. Обращает на себя внимание, что при применении нурофена частота остаточных проявлений к моменту выписки снижается в 2 раза и более, вероятно за счет более быстрого купирования воспалительного процесса.

В последние годы у детей (по данным НИИДИ) отмечается рост *демиелинизирующих очаговых поражений ЦНС*, протекающих с преимущественным вовлечением белого вещества. Наличие диссеминированной неврологической симптоматики,

непредсказуемость течения, высокая частота инвалидизации и возможность перехода в рассеянный склероз определяют их актуальность [9, 11, 12]. Среди наблюдаемых 27 детей с различными формами *диссеминированных энцефаломиелитов* (ДЭМ) выявлено преимущественное развитие заболевания в возрасте с 3 до 6 лет и с 12 до 16 лет. При этом среди мальчиков ДЭМ встречался в 2 раза чаще. Характерным был этиологический полиморфизм заболевания. Этиологический фактор был установлен в 60% случаев. Преобладала вирусная природа ДЭМ (до 75%) над бактериальной (25%). Среди вирусов наиболее часто встречались герпес-вирусы (до 33%) (вирусы простого герпеса 1–2-го типа, 6-го типа, цитомегаловирус, варицелла-зостер). Реже выявлялся вирус клещевого энцефалита (25%), парвовирус В19, вирус гриппа А. Следует отметить высокую значимость боррелиозной инфекции в развитии ДЭМ, составляющей 25%. Установлены различные клинические формы ДЭМ: в 75% случаев в патологический процесс вовлекалось вещество головного мозга и заболевание проявлялось в форме энцефалита; в 15% – головной, спинной мозг и зрительные нервы – оптикоэнцефаломиелит. У 10% пациентов наблюдалось изолированное поражение спинного мозга в виде миелита. Характер течения инфекционного процесса был преимущественно острым (50%), реже подострым (30%) и хроническим (20%). При остром течении типичным было появление неврологических нарушений на фоне общеинфекционных симптомов, короткий период нарастания, не превышающий 7–10 суток, последующий быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики и полное восстановление в пределах 3 месяцев. При подостром течении было характерным отсутствие в большинстве случаев общеинфекционных симптомов в начале заболевания, длительный период нарастания очаговой неврологической симптоматики, выздоровление с формированием остаточного неврологического дефицита, тогда как, при хроническом течении отмечались очень медленное (до 9–12 мес) развитие симптомов ДЭМ, отсутствие общеинфекционных и общемозговых явлений, прогрессивность заболевания с формированием грубого полисиндромного неврологического дефицита.

В результате проведенных исследований определена взаимосвязь между характером течения ДЭМ и особенностями МРТ-картины. Так, при остром течении очаги имели небольшой размер (до 1 см), локализовались обособленно, отличались однородным, умеренным по интенсивности МР-сигналом и правильными округло-овоидными формами, с полным исчезновением на протяжении 3 месяцев. При подостром течении очаги имели большой размер (до 6 см), нередко сливались между собой, характеризовались неоднородным МР-сигналом и неправильными «глыбообразными» формами, с сохранением очаговых изменений на протяжении

более 2 лет. При хроническом течении выявлялись диффузные зоны патологически измененного сигнала как от белого вещества головного мозга, так и от подкорковых ядер с отсутствием положительной динамики.

Благодаря иммунологическому мониторингу определена разнонаправленная значимость Th 1-го и 2-го типов ответа и цитокиновая заинтересованность в иммуногенезе при вирусной и бактериальной природе ДЭМ в разные периоды болезни, а в патогенезе хронического течения установлен приоритет аутоиммунных механизмов, что позволяет предположить взаимосвязь ДЭМ и рассеянного склероза. Однако исследования по разработке дифференцированных критериев ДЭМ и рассеянного склероза, определяющих социальную адаптацию ребенка в обществе, нуждаются в продолжении.

На сегодня проводимые исследования позволяют утверждать, что поражение сосудов является одним из основных звеньев патогенеза ДЭМ вирусной и бактериальной этиологии, возникающего как изолированно, так и в сочетании с воспалительными изменениями вещества и оболочек мозга. Это явилось основанием для совершенствования терапии ДЭМ и включения в комплекс терапии весел дуэ ф (сулодексид), который представляет собой естественную смесь глюкозаминогликанов, выделенных из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи, обладающих ангиопротективным действием за счет восстановления структурной и функциональной целостности эндотелиоцитов [4]. Этапный анализ показал эффективность данной терапии у 16 детей в возрасте от 2 до 17 лет, из них 11 детей с ДЭМ или энцефалитами, протекающими с поражением сосудов мозга, и 5 детей с изолированными церебральными васкулитами. У 56% детей была установлена боррелиозная, у 31% – герпетическая (вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ, герпес 1–2-го типов) этиология заболевания. Группу сравнения составили 11 детей, сопоставимые по полу и возрасту, в том числе 9 пациентов с ДЭМ и 2 ребенка с изолированным васкулитом сосудов мозга. Вовлечение сосудистого звена при ДЭМ выявлялось при проведении МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования препаратом омнискан. Накопление контраста в зоне измененного МР-сигнала свидетельствовало о нарушении гематоэнцефалического барьера и о поражении сосудов мозга. В случаях изолированного церебрального васкулита проведение МРТ в сосудистом режиме подтверждало наличие окклюзии одного или нескольких церебральных сосудов с развитием нарушений мозговой кровообращения по ишемическому типу. Наиболее часто поражались среднемозговая артерия доминантного полушария. У одного ребенка в патологический процесс были вовлечены обе среднемозговые артерии головного мозга. В клинической картине ДЭМ преобладали пирамидные и чувствительные нару-

шения, и нарастание симптоматики наблюдалось в течение нескольких суток ($4,3 \pm 2,1$ дней). У 46% больных выявлялись воспалительные изменения в ЦСЖ в виде увеличения цитоза ($58 \pm 24 \cdot 10^6$ /л) и/или нарастания белка до 0,83 г/л. При изолированных церебральных васкулитах также развивались парезы, в ряде случаев до плегии, и отмечалось появление дизартрии на фоне отсутствия изменений в ЦСЖ. Нарастание неврологических симптомов не превышало одних суток. Все дети как основной, так и контрольной групп, получали этиотропную терапию. Пациентам основной группы с первых суток заболевания назначали препарат весел дуэ ф в дозе у детей до 3 лет – 1 мл в сутки, 3–12 лет – 2 мл в сутки, старше 13 лет – по 4 мл в сутки внутривенно капельно в течение 20 дней, а затем в капсулах в дозе до 13 лет – 1 капсула в день, старше 13 лет – 2 капсулы в день в течение 1–2 месяцев. Дети группы сравнения получали пентоксифиллин (трентал) внутривенно капельно из расчета 5–10 мг на кг массы тела в сутки в течение 20 дней, а затем в таблетках в течение 1–2 месяцев. Включение препарата весел дуэ ф в комплексную терапию способствовало достоверно более быстрому и полному восстановлению неврологического дефицита. Так, в основной группе у 62,5% детей отмечалось полное исчезновение неврологической симптоматики, а в 31,5% случаев сохранялись парезы со снижением мышечной силы до 4 баллов. В группе сравнения полное восстановление неврологических дисфункций отмечалось только у 36,4% пациентов, а у 45,5% детей в исходе заболевания мышечная сила в конечностях не превышала 3 баллов. Длительность пребывания в стационаре в группах составила $45 \pm 11,6$ дней и $66 \pm 19,6$ дней соответственно ($p < 0,05$). Препарат характеризовался хорошей переносимостью, ни у одного пациента основной группы побочных эффектов выявлено не было. Предварительный анализ эффективности свидетельствует, что частота резидуальных проявлений уменьшилась на 18%.

Особое место в настоящее время занимают **инфекционные заболевания периферической НС**. Среди мононевропатий у детей наблюдаются преимущественно *невропатии лицевого нерва (НЛН)*, частота которых достигла за последние 3 года 19,6%. Благодаря наблюдению за 41 пациентом в возрасте от 1 года до 17 лет установлено, что преобладал высокий уровень поражения лицевого нерва (в пирамидке височной кости) (63%) по сравнению с экстракраниальным (39%) и заболевание отличается этиологическим полиморфизмом: в 29,3% случаев причиной НЛН являются энтеровирусы, среди которых наиболее значимы энтеровирусы 69, реже 68, 70, ЕСНО 6, 11, 20, 22, 25 [4, 12, 13]. Боррелиозные НЛН встречались в 7,3%, гриппозные – в 9,8%, герпетические – в 12,2%, паротитные – в 2,4% случаев. В 39% случаев заболеваний этиологию подтвердить не удалось. Определены

клинические особенности невропатий в зависимости от этиологии. Так, НЛН, вызванные энтеровирусами, чаще энтеро-69, отличались выраженностью локальных болей, односторонностью поражения и частотой рецидивирующего течения (в $\frac{1}{3}$ случаев), тогда как боррелиозные – асимметричностью симптоматики с нередким вовлечением в процесс глазодвигательного и тройничного нервов, торпидностью обратной динамики симптомов. Герпетические НЛН отличали связь с герпетической инфекцией и преобладание смешанных форм со склонностью к тяжелому течению, по сравнению с паротитными, для которых характерным было отсутствие сенсорных нарушений при наличии моторных и вегетативных. Течение заболевания в 70% случаев было острым, в 24,4% – затяжным, а у 5,6% детей – рецидивирующим. Учитывая, что причиной развития НЛН у детей являются, как правило, вирусы, в качестве средства этиотропной терапии нами применялся у 16 детей амиксин – препарат с доказанной прямой противовирусной активностью как в отношении РНК-содержащих (энтеровирусы), так и ДНК-содержащих (герпес-вирусы) вирусов. Амиксин назначали детям 3–7 лет по 0,06 г, детям 8–17 лет – по 0,125 г 1 раз в день ежедневно 5 дней, затем в той же дозе через день до 2 недель в комплексной терапии, включающей дегидратационные (диакарб), сосудистые (трентал) и ноотропные (пикамилон) препараты. Доказана высокая эффективность применения амиксина в комплексном лечении. Так, в основной группе из 16 больных достоверно уменьшалась продолжительность всех клинических симптомов заболевания, в связи с чем пребывание больных в стационаре сокращалось в 1,5–2 раза, число полностью выздоровевших к моменту выписки составило 88%, у 2 детей восстановление функциональной активности лицевого нерва продолжалось в течение 2 месяцев. Среди пациентов контрольной группы ($n=18$), которые не получали этиотропную противовирусную терапию, только 56% пациентов были здоровы при выписке через 4 недели, остальные имели затяжное течение с выздоровлением через 3–5 мес, причем у 2 детей в катамнезе имели место рецидивы заболевания.

Введение агрессивного эпиднадзора за *острыми вялыми параличами (ОВП)* с целью своевременной диагностики полиомиелита способствовало развитию нового направления научных исследований, посвященных изучению клиники, патогенеза и диагностики **инфекционных заболеваний спинного мозга (ИЗСМ)** у детей. Анализ 238 случаев «острых вялых парезов» позволил у 58 пациентов выявить ИЗСМ, в структуре которых наряду с инфекционными миелопатиями (72,4%), острым миелитом (6,9%), энцефаломиелополинейропатией (13,8%) имел место острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной (6,9%) [4, 14]. Установлено, что острый паралитический

полиомиелит, ассоциированный с вакциной, развивается у детей, исходно дефектных по системе интерфероно- и антителогенеза, и является следствием сочетанного воздействия на спинной мозг как вакцинных полиовирусов, так и активированных персистирующих энтеровирусов. Доказано, что острые инфекционные миелопатии (ранее называемые полиомиелитоподобными заболеваниями), развивающиеся после полиомиелитной вакцинации, также были обусловлены не только первично острым инфицированием энтеровирусами (33,4%), но и активацией персистирующей энтеровирусной инфекции, что, как правило, имеет место с 5-го дня поствакцинального периода. Определено, что при наличии у ребенка пороков развития пояснично-крестцовой области, ректального свища, парапроктита, длительно болеющих иммунизация оральной живой полиовакциной является опасной ввиду высокого риска развития поствакцинальных осложнений, особенно у детей, имеющих дефект местного (в кишечнике) и системного интерфероногенеза. Таких детей необходимо вакцинировать против полиомиелита инактивированной вакциной, либо при ее отсутствии после исследования состояния интерфероногенеза и фекалий на энтеровирусы и при выявлении отклонений – вакцинировать живой оральной полиовакциной только после предвакцинальной подготовки. Последняя предполагает применение ноотропов, нейровитаминов в сочетании с индуктором интерферона – Анафероном по 1 таблетке 3 раза в день до 4 недель (детям раннего возраста можно растворять таблетку в небольшом количестве воды), более старшим детям можно применить противовирусный препарат амиксин по 1 таблетке (0,06 г) 1 раз в день 5 дней, затем через день до 2 недель. Опыт показывает, что предлагаемые меры не только снижают риск развития поствакцинальных осложнений, но и оптимизируют течение поствакцинального процесса у реципиентов вакцины.

Эпидемическую и социальную значимость имеют *клещевые НИ*, что связано с распространением эндемичных очагов по всей территории России, особенно в Северо-западном регионе. Имеются данные о высокой инфицированности клещей-переносчиков – от 20% до 60% [11, 15–17]. Установлено, что клещи являются переносчиками не только клещевого риккетсиоза, вируса клещевого энцефалита, боррелиоза, но и эрлихиоза и бабезиоза. Нарастает микст-зараженность клещей до 15%, причем преобладает сочетание трех инфекций. Среди заболевших дети составляют 10–15%. При анализе клиники, течения и исходов клещевых НИ у 174 детей в возрасте от 3 мес до 14 лет в остром периоде и при диспансерном наблюдении в течение 2–3 лет установлено, что среди острых клещевых НИ у детей ведущее значение имеет *исходный клещевой боррелиоз (ИКБ)* (67,3%) по

сравнению с *клещевым энцефалитом (КЭ)* (20,1%) и *микст-инфекцией* (12,6%). В 64% случаев ИКБ имела место эритемная форма, в остальных (36%) – безэритемная.

Характерным является зависимость клинических проявлений от возраста с преобладанием симптомов интоксикации, лихорадки, полиаденита, гепатомегалии, относительно редкой хронизацией процесса (15%) в возрасте 3 мес – 6 лет по сравнению с детьми школьного возраста, у которых при более легком течении заболевания в раннюю стадию в последующем в 43% случаев развиваются хронические формы [17]. Характер течения ИКБ определялся клинической формой. Так, при эритемной форме в 77% случаев заболевание имело гладкое течение с выздоровлением через 6–19 дней, а в 23% – хроническое, тогда как при безэритемной – 58% и 42% соответственно. Анализ случаев хронических форм ИКБ, прошедших через клинику НИ НИИДИ за последние 3 года, позволил выявить существенное преобладание нейроформ (до 54,1%) по сравнению с поражением кожи (12,5%), сердца и суставов (10,4%), печени (2%). В структуре хронического нейроборрелиоза преобладали энцефалопатии (37,1%), полирадикулонейропатии (34,2%), эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), характеризовавшиеся медленным подострым поражением НС, которое манифестировало через месяцы и годы после начала заболевания, часто после длительного латентного периода, что при поздней диагностике и неадекватности лечения в 100% случаев приводило к инвалидизации пациентов. Частота хронических форм ИКБ, тяжесть клинических проявлений явились основанием для уточнения патогенетических механизмов, обуславливающих неблагоприятное течение, с целью усовершенствования терапии. Благодаря серологическим исследованиям как в острый период, так и через месяц, 3 месяца получены данные, подтверждающие раннюю диссеминацию боррелий после укуса клеща и длительное их пребывание в организме, что заставляет сомневаться в наличии локальной стадии инфекционного процесса и подтверждает персистенцию боррелий. Проведенные исследования позволили обосновать раннее парентеральное применение цефалоспоринов 3-го поколения (в частности, цефобид) в течение 10 дней с последующим назначением в течение 3–6 мес пролонгированных пенициллинов с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции с учетом клинических проявлений острого периода и вовлечения в патологический процесс внутренних органов. При наблюдении в катамнезе в течение 2,5 лет ни у одного больного, получавшего цефобид с последующим введением бензатин бензилпенициллина, не было выявлено симптомов хронизации инфекционного процесса. Однако уточнение

причин хронизации и совершенствование лечения продолжают.

Особую тревогу вызывают очаговые формы КЭ ввиду тяжести и частоты формирования хронического течения (до 25%). По данным НИИДИ за период 1994–2004 гг. у детей в структуре НИ (3551 больных) до 18% составляют клещевые инфекции (641 больной), среди которых на долю КЭ приходится 27%, ИКБ – 58%, смешанных форм – 15%. У больных КЭ преобладает лихорадочная форма – 58%, по сравнению с менингеальной (22%) и очаговой (20%) формами. В исходе заболевания полное выздоровление отмечается только в 47% случаев, у 45% пациентов имеет место резидуальный дефицит, у 8% – хронизация инфекционного процесса. Анализ клиники и течения очаговых форм КЭ у 20 детей в возрасте от 6 до 14 лет, наблюдаемых за последние 3 года, показал, что заражение происходило преимущественно трансмиссивным путем (74,7%), реже – алиментарным (15,8%). В 10,5% случаев путь инфицирования не был установлен. Инкубационный период колебался от 4 суток до 30 дней (в среднем $13,8 \pm 1,1$ дней). Очаговые формы КЭ в остром периоде протекали с развитием менингоэнцефалитической формы в 70% случаев и полиоэнцефаломиелитической – у 30% детей, характеризовались в основном развитием спастических гемипарезов и мозжечковых нарушений, реже – гиперкинезов, преимущественно миоклонического характера, и акинетико-ригидного синдрома. Исходом в 11 случаях (78,6%) были легкие остаточные явления в виде рефлекторных расстройств, нейроэндокринных нарушений и церебралитического синдрома. В 3 случаях (21,4%) наблюдалось прогрессивное течение с развитием эпилепсии Кожевникова, характеризующейся миоклоническим гиперкинезом и полиморфными припадками в сочетании с интеллектуальными расстройствами и прогрессирующим полиоэнцефаломиелитом в виде вялых и спастических параличей.

В ходе проведенного исследования определена значимость лучевых методов в диагностике тяжести интратекальных нарушений. При МРТ головного и спинного мозга в случаях очаговых форм КЭ выявлялись от 1 до 5 очагов гиперинтенсивных в T2 и T*ВИ и гипоинтенсивных в T1, размерами от 0,3 до 1,5 см, локализующихся в большинстве случаев в области таламусов, реже в базальных ганглиях с распространением на внутреннюю капсулу, а также субкортикально. На МР-томограммах головного и спинного мозга при хроническом течении определялась выраженная атрофия преимущественно лобных и височных долей головного мозга, мозжечка, продолговатого мозга, в меньшей степени – шейного и поясничного утолщения, а также признаки склеротических изменений с развитием частичной облитерации передних рогов боковых желудочков.

РЕКЛАМНЫЙ МОДУЛЬ «АНАФЕРОН»



Проведенные исследования являются значимыми для определения прогноза заболевания. Исследования, проводимые в НИИДИ сегодня, подтверждают низкую эффективность экстренной серопротекции после укуса клеща. По данным клиники НИИДИ за период 1995–2004 гг., 15–22% детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, заболели КЭ. Применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон: 1) инвазивный (внутримышечный) метод введения; 2) ограниченные сроки применения: после присасывания клеща для отечественного препарата сроки не превышают 72 ч, а для австрийского – 96 ч; 3) введение противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови; 4) после его введения возможно развитие аллергических реакций; 5) существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры); 6) введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител; 7) противоклещевой иммуноглобулин в связи с высокой молекулярной массой плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки; 8) в мышцах при внутримышечном введении до 70% противоклещевого иммуноглобулина разрушается, в связи с чем в кровоток поступает недостаточное для эффективной нейтрализации антигена количество специфических антител. В настоящее время общепризнано, что препарат имеет высокую себестоимость и недостаточную эффективность. С 2003 г. в НИИДИ совместно с ДИБ № 3 отработана тактика экстренной химиопротекции КЭ путем применения противовирусного препарата Анаферон. Выбор препарата был обусловлен как особенностями патогенеза КЭ (возможность длительной персистенции возбудителя в клетках, незавершенный фагоцитоз, цитопатическое действие вируса через апоптоз, угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов, интерфероновый дефицит, особенно α и γ , позднее антителообразование, возможность развития аутоиммунных процессов), так и фармакологической активностью Анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2-типа иммунного ответа с преобладанием индукции Th1, активирует функцию Т-эффекторов и индуцирует образование эндогенных α -, β -, но, преимущественно, γ -интерферона, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов; повышает продукцию антигенспецифических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях). Анаферон детский – противовирусный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к γ -интерферону в сверхмалых дозах (в гомеопатических разведениях). Препарат

рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупы. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей в возрасте 6 мес и старше и эффекты сверхмалых доз антител препарата идентичны эффектам этих антител в терапевтических дозах. В отделе НИИДИ и ДИБ №3 препарат Анаферон детский был назначен 82 детям, обратившимся в стационары по поводу укуса клеща (основная группа). Анаферон назначали внутрь вне зависимости от приема пищи в дозе: детям до 11 лет по 1 табл. 3 раза в день, детям старше 12 лет – по 2 табл. 3 раза в день в течение всего инкубационного периода – 21 день. Подавляющему числу детей (61%) препарат был назначен на 2-е сутки, реже (23% детей) – на 3-и сутки, в 8,5% случаев – в 1-е сутки, в 7,3% – позже 4-х суток, когда они обратились за помощью в стационар по поводу укуса клеща. Из 82 детей основной группы у 8 в клеще методом ИФА был обнаружен антиген вируса КЭ. Группу сравнения составил 321 пациент, который также после укуса клеща обратился в стационар и которому с профилактической целью был введен внутримышечно отечественный низкотитражный противоклещевой иммуноглобулин в вышеописанных дозах. При обследовании клещей, снятых с детей из группы сравнения, у 39 в клеще методом ИФА обнаружен вирус КЭ.

В ходе исследования также установлено эффективное противовирусное действие Анаферона в отношении вируса КЭ. Только у одного пациента основной группы (12,5%) через месяц после укуса клеща методом ПЦР был выявлен антиген вируса КЭ. Этому ребенку было рекомендовано продолжить прием препарата Анаферон в тех же дозах в течение еще 4 недель. В дальнейшем при мониторингом молекулярно-генетическом исследовании крови данного пациента вирус КЭ не определялся. Обращало на себя внимание, что, несмотря на обнаружение у этого ребенка антигена вируса, он не заболел КЭ. Переносимость препарата Анаферон во всех случаях была хорошей, побочных эффектов не выявлено. Тогда как у детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, процент обнаружения антигена составлял 44% при обследовании через месяц, 10,1% – через 2 месяца, 5,1% – через 6 мес. Причем 6 детей заболели КЭ, из них у 3 имела место лихорадочная форма, у 2 – менингеальная, у одного – очаговая. Во всех случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания. При изучении интерферонотаксиса у детей, укушенных клещом, до и после применения (через 1 мес) Анаферона установлено достоверное возрастание концентрации γ -интерферона в крови до $30,6 \pm 0,12$ МЕ/мл по сравнению с исходными значениями ($1,6 \pm 0,05$ МЕ/мл). В то время как в группе сравнения после применения противоклещевого гаммаглобулина динамика

уровня интерферона не наблюдалась. Возможно, благодаря значительному повышению концентрации γ -интерферона в крови на фоне применения Анаферона, возрастает его профилактическая эффективность как за счет непосредственного противовирусного действия интерферона, так и в связи с активацией различных иммунных реакций. Помимо достоверно более выраженной клинико-лабораторной эффективности Анаферона для профилактики КЭ, необходимо отметить и экономическую эффективность предлагаемой тактики профилактики. На сегодня можно отметить, что профилактика КЭ с помощью препарата Анаферон детский является высокоэффективной, безопасной и отличается достоверной экономической эффективностью. При организации мероприятий по профилактике КЭ следует проводить профилактику с помощью приема внутрь препарата Анаферон детский, что позволит существенно упростить систему организации и проведения экстренной профилактики пострадавшим от укусов клещей, предотвратить риск осложнений, связанных с парентеральным введением донорского препарата крови – противоклещевого иммуноглобулина.

Анализ клинико-лабораторного мониторинга больных КЭ последних лет показал, что клиническое течение КЭ не зависело ни от сроков начала введения иммуноглобулина с лечебной целью, ни от курсовой дозы препарата. При введении иммуноглобулина как в 1-е, 2-е, так и на 3-и сутки заболевания в дозах как до 3,0 мл, так и до 22,0 мл, в зависимости от клинических форм, не выявлено разницы в длительности лихорадки, интоксикации, менингеальных проявлений, нормализации показателей крови и санации ЦСЖ, а также в продолжительности пребывания больных в стационаре. Также не установлено достоверной разницы в исходах заболевания при применении противоклещевого иммуноглобулина в различных дозах. У пациентов с КЭ как полное выздоровление, так и наличие неврологического дефицита имело место с одинаковой частотой при различных схемах иммунотерапии, а хронизация процесса развивалась у больных, не получавших серотерапию, или получавших низкие дозы иммуноглобулина. В последние годы для лечения КЭ у детей нами отработана

и применяется терапевтическая тактика, предусматривающая на первом этапе парентеральное применение противовирусных препаратов (рибавирин, рибонуклеаза, Анаферон) в сочетании с α_2 -интерфероном (интераль), в дозах, зависящих от клинической формы заболевания, в совокупности с патогенетической терапией, предполагающей применение ИВЛ, противоотечных (маннитол, дексазон, диакарб), сосудистых (весел дуэ ф, трентал, инстенон), ноотропных (глиатилин) препаратов. На втором этапе в период поздней реконвалесценции при нейроформах КЭ (менингеальной и очаговой) назначается курс нейропептидов (церебролизин) в сочетании с нейровитаминами (нейромультивит, мильгамма). Анализ эффективности отработанной схемы противовирусной терапии показал, что при назначении противовирусных препаратов в сочетании с интерфероном имеет место снижение общеинфекционных проявлений (с 3,6 дней до 2,8 дней) при лихорадочной форме, более быстрый регресс оболочечных симптомов (с 8,5 дней до 6,2 дней) и санация ЦСЖ (с 23,4 дней до 19,5 дней) при менингеальной форме, и более быстрое восстановление сознания (с 10,3 дней до 7,9 дней) при очаговых формах. Во всех случаях имели место достоверное снижение времени пребывания больных в стационаре, предупреждение хронизации инфекционного процесса, ранее достигающее 25% при очаговых формах на фоне традиционного применения противоклещевого иммуноглобулина.

Таким образом, инфекционный фактор в генезе поражения НС у детей является чрезвычайно значимым. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний НС определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основными путями решения которых являются непрерывный клинико-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза и адресное совершенствование терапевтической тактики с использованием новых медикаментозных средств, что позволяет обеспечить благоприятное течение заболевания и снизить частоту инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карасев В.В. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 18 с.
2. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. // Ж. Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, №3. – С. 5–11.
3. Злотникова Т.В. Алгоритмы клинико-нейросонографической диагностики и лечение бактериальных гнойных менингитов у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 20 с.

4. Тактика реабилитации и диспансеризации больных, перенесших острые нейроинфекции. Пособие для врачей / Под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2005. – 40 с.
5. Горелик Е.Ю. Клинико-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 20 с.
6. Методы нейровизуализации при герпетическом энцефалите. Пособие для врачей / Под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2001. – 24 с.

7. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. – М., 2004. – 346 с.
 8. Иванова М.В. Применение способа ликворотерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 19 с.
 9. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. – М., 2003. – 376 с.
 10. Конев К.И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с.
 11. Клещевой энцефалит у детей. Пособие для врачей /Под ред. Н.В. Скрипченко – СПб., 2005. – 62 с.
 12. Скрипченко Н.В. Современные клиничко-патогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – СПб., 1997. – 46 с.
 13. Команцев В.Н. Методологические аспекты клиничко-электронейромиографической диагностики инфекционных заболеваний периферической нервной системы и спинного мозга у детей: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – СПб., 2003. – 41 с.
 14. Пульман Н.Ф. Клиничко-патогенетическая характеристика инфекционных заболеваний спинного мозга у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 26 с.
 15. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб., 2000. – 155 с.
 16. Иванова Г.П. Разработка клиничко-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 22 с.
 17. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А. и др. // Ж. Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, №4. – С. 5–10.
-