ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи

Матюнина Наталия Викторовна

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

14.01.09 – инфекционные болезни

14.01.11 –нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор Н.В. Скрипченко

Доктор медицинских наук В.Н. Команцев

Санкт - Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Серозные менингиты (СМ) остаются актуальной проблемой в детском возрасте, в связи с высокой частотой их развития, достигающей 25-30% в структуре нейроинфекций, распространенностью и формированием резидуальных проявлений в периоде поздней реконвалесценции (Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В., 2010, Лобзин Ю.В. с соавт. 2013).

Общепризнано, что развитие неврологического дефицита после перенесенного СМ связано как с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, незрелостью иммунной системы, так и с незавершенностью процессов миелинизации нервных волокон и проводящих путей головного и спинного мозга у детей (Гузева В.И. 2011, Скоромец А.А. 2006, Одинак М.М. 2010). Помимо этого, по данным Железниковой Г.Ф. (2013) и Крыжановского Г.Н. (2012) установлено, что в развитии интратекального воспаления при менингитах имеет значение цитокиновый дисбаланс между провоспалительными (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительными (ИЛ-10) цитокинами, что ведет к активации клеток глии, астроцитов и изменению функционального состояния нейронов различных отделов ЦНС. Не исключено, что эти патологические процессы могут обусловливать распространенность поражения в ЦНС при серозном воспалении, что требует дальнейшего изучения. Также актуальным является уточнение диагностических возможностей изучения, как функционального состояния головного мозга, так и состояния проводящих путей при СМ у детей (Beca J., Cox P. N., 1995; Гнездицкий В.В., 2010).

Известно, что ЭЭГ позволяет оценить не только суммарную БЭА и эпилептиформную активность, но и диффузность поражения головного мозга при менингитах и энцефалитах (Росин Ю.А. 1999, Pollak L. 2001, Савина М.В. 2010). Установлено диагностическое значение ТКМС для уточнения распространенности поражения НС при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих заболеваниях (Irkec C. et al, 2001, Войтенков В.Б. 2015). В исследованиях Команцева В.Н. (2010) показано, что с помощью исследования

ССВП можно определить уровень и характер поражения сенсорных проводников при БГМ и менингоэнцефалитах. В тоже время, работ по изучению состояния моторных и чувствительных путей при СМ у детей, в доступной литературе обнаружить не удалось. Следует отметить, что БГМ и энцефалиты сопровождаются развитием когнитивных нарушений, влияющих на дальнейшую социальную адаптацию детей (Baker R.C. 1996, Merkelbach S. 200, Baune B.T. 2008). Следовательно, когнитивные расстройства являются таким же основополагающим неврологическим симптомом, важным для синдромальной, топической и нозологической диагностики заболеваний НС, как и двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения. Однако, сведения о нарушении когнитивных функций при СМ у детей отсутствуют.

Таким образом, комплексная оценка функциональной активности головного мозга при СМ у детей является актуальной и приоритетной.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения интратекального гомеостаза и нейрофизиологических процессов в головном мозге при различных инфекционных заболеваниях центральной нервной системы [Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Крыжановский Н.Н., Гнездицкий В.В., Никитин С.С., Pollak L, Dalal I.]. Доказано, что СМ сопровождаются изменениями БЭА головного мозга, однако, практически отсутствуют исследования функционального состояния головного мозга и когнитивных функций у детей с серозным менингитом. Нет данных о взаимосвязи выраженности интратекального воспаления со степенью нарушения неврологических и когнитивных функций при СМ у детей, их диагностической и прогностической значимости, что обусловливает актуальность данной темы.

Цель исследования. Провести комплексную оценку состояния функциональной активности головного мозга при серозных менингитах у детей для прогнозирования исходов заболевания.

Задачи:

1. Охарактеризовать клинические проявления серозных менингитов у детей в зависимости от возраста и этиологии.
2. Оценить состояние корковых сенсорных и моторных зон головного мозга при серозных менингитах у детей.
3. Провести корреляционный анализ между содержанием цитокинов в ЦСЖ и параметрами функциональной активности нейронов головного мозга при серозных менингитах у детей.
4. Оценить состояние когнитивных функций при серозных менингитах у детей.
5. Разработать прогностические критерии исходов серозных менингитов у детей.

Научная новизна исследования

Представлена характеристика клинической картины серозных менингитов в современных условиях в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Установлено, что максимальная длительность общемозговых и менингеальных симптомов характерна для менингита, обусловленного вирусом клещевого энцефалита в отличие от серозных менингитов другой этиологии. Выявлено, что при серозных менингитах в остром периоде заболевания снижение в 70% случаев функциональной активности мотонейронов и в 22% случаев нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации является причиной развития функционального дефицита в периоде реконвалесценции. Установлено наличие достоверных корреляционных связей между интратекальной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ИФН-γ) в остром периоде серозного менингита у детей и выраженностью функциональных и когнитивных изменений в периоде реконвалесценции. Выявлено снижение концентрации, устойчивости, и переключаемости внимания у 90% детей, кратковременной и оперативной памяти у 87% и 67% детей соответственно в остром периоде серозного менингита. Доказано, что в периоде поздней реконвалесценции когнитивный дефицит сохраняется у 43% детей. Разработаны прогностические критерии исходов серозных менингитов у детей с полным выздоровлением и развитием функциональных нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При серозных менингитах у детей имеет место вовлечение в патологический процесс не только мозговых оболочек, но и вещества головного мозга, что определяет частоту резидуальных проявлений в периоде поздней реконвалесценции.

2. Прогноз исходов серозных менингитов у детей основан на комплексной оценке функционального состояния ЦНС в остром периоде заболевания, включающем определение индекса медленноволновой активности на электроэнцефалограмме, расчета амплитуд корковых ответов моторных и

сенсорных нейронов при проведении транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов.

3. В остром периоде серозного менингита у 75% детей имеют место когнитивные нарушения в виде снижения концентрации, устойчивости, переключаемости внимания, кратковременной и оперативной памяти, выраженность которых имеет обратную, сильную, достоверную, корреляционную связь ($r= -0,81$, при $p<0,05$) с содержанием ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется обследованием 102 пациентов с серозным менингитом, применением современных методов клинико-лабораторной, функциональной диагностики и адекватной статистической обработкой полученных данных с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 для Windows.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VIII Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения» (Санкт –Петербург, 2013); V Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт – Петербург, 2013); 6 Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2014); в рамках Российской школы по детской неврологии и смежным специальностям (Санкт - Петербург, 2014); на XXX IV итоговой научно - практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт - Петербург, 2014); 1-й Международной (русскоязычной) неврологической школе в Судаке (РК, Судак 2015); V Юбилейном балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт – Петербург, 2015), на «Давиденковских чтениях» (Санкт - Петербург, 2015), НПК с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт - Петербург, 2015),

IV Конгрессе Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням (Санкт - Петербург,2016).

Работа удостоена диплома I степени на конкурсе молодых ученых в рамках XIII Конгресса детских инфекционистов России (Москва, 2014).

Внедрение результатов научных исследований в практику

Результаты исследований внедрены в практику работы отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы, отделения функциональной диагностики ФГБУ НИИДИ ФМБА России, инфекционного отделения ДГКБ №5им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано: 33 печатных работы, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи, в журналах не входящих в перечень ВАК, 23 – в материалах научно - практических конференций, оформлена 1 заявка на изобретение (приоритетная справка № №2015112263 от 03.04.2015г. «Способ прогнозирования исходов серозных менингитов у детей»).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология проведения и дизайн комплексного научного исследования, выполнен сбор, статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы. Автором осуществлялся клинико-диагностический и нейрофизиологический мониторинг больных, проводилось нейропсихологическое тестирование детей. Автор принимал участие в выполнении нейрофизиологических исследований: ЭЭГ, ССВП, ТКМС. Освоена методика записи ЭЭГ и ТКМС. Автором проанализированы и обобщены полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований,

заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32-я таблицами, 6-ю рисунками, 6-ю клиническими примерами. Список литературы включает 171 источник: 53 отечественных и 118 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинико-этиологические и эпидемиологические аспекты серозных менингитов у детей

Серозные менингиты занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний нервной системы. Ежегодно, заболеваемость СМ в мире составляет 11-15 на 100 000 населения в год [76, 86] и во многом зависит от эндемичности района, наличия регистрации, а также от качества клинической и лабораторной диагностики. Наибольшую актуальность проблема приобретает в педиатрической практике, среди заболевших серозным менингитом дети до 17 лет составляют 60 – 70 % [49,132], с преобладанием детей 5-12 лет [107, 122]. В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости СМ у детей до 3 лет, что связано с незрелостью иммунной системы (особенно у детей младшего возраста) и повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера [50]. В гендерной структуре преобладают мальчики [107,122].

По данным литературы большая часть (около 85%) СМ у детей вызваны энтеровирусами [132,148], реже выявляются арбовирусы, вирусы группы герпеса, лимфоцитарного хориоменингита, парвовирус В19 [67,139,162]. Среди герпесвирусов к развитию СМ чаще приводят вирусы простого герпеса, обусловливая тяжелое течение заболевания, особенно у детей младшей возрастной группы. В целом, ВПГ составляют от 0,5% до 3% в структуре СМ у детей [86,138,147]. Спорадические случаи СМ, вызванного вирусом лимфоцитарного хориоменингита, встречаются повсеместно и требуют настороженности врачей во всех случаях, если в анамнезе имел место контакт с домашними мышами [64]. Распространенность СМ, вызванного арбовирусами, зависит от географической зоны, сезонности и определяется жизненным циклом членистоногих переносчиков. Вирус клещевого энцефалита относится к роду флавивирус, входящему в семейство тогавирусов экологической группы арбовирусов. Чаще поражает детей старших возрастных групп и взрослых [58].

ВКЭ встречается во многих районах Центральной Европы и Скандинавии, в частности, в Австрии, Чехии, России, Словакии и др., а также в Северной Азии. [78,149]. Выделяют три генотипа ВКЭ – Западный, Сибирский, Дальневосточный. Менингеальная форма клещевого энцефалита в Европе и Европейской части России характеризуется более легким течением, чем в восточной части ареала клещевого энцефалита. Дальневосточный генотип ВКЭ может вызывать заболевание с последующей хронизацией, а частота очаговой формы клещевого энцефалита достигает 31-64%, менингеальных форм - 26%, лихорадочных – 14-16%. Полное выздоровление имеет место лишь в 25% всех случаев [149]. В странах Азии одной из наиболее частых причин вспышек СМ в последние годы стал вирус Японского энцефалита В. Введение вакцинации против эпидемического паротита, полиомиелита, кори позволило значительно снизить заболеваемость СМ от этих инфекций. В странах, где в национальный календарь прививок не введена вакцинация против эпидемического паротита, СМ паротитной этиологии составляет 10-20% всех случаев СМ и менингоэнцефалита [76].

Среди бактериальных агентов к развитию СМ приводят боррелии, иерсинии, микобактерии туберкулеза, очень редко - простейшие и грибы [48,104,143,154]. Инфекции, передаваемые клещами, характеризуются развитием СМ у детей разных возрастов во всех регионах мира [84,169]. В эндемичных районах (северо-восточные и центральные штаты США, Скандинавия, Германия, Австрия, Италия и Словения), боррелиозный менингит достигает 10 – 13% в структуре СМ и составляет около 2% среди всех форм болезни Лайма [84,87,152].

В последние годы эпидемические подъемы заболеваемости и вспышки СМ обусловлены преобладанием в том или ином регионе разных серотипов энтеровирусов. Одной из главных особенностей ЭВИ является вирусоносительство, обусловливающее возникновение спорадических форм, массовых заболеваний и особенности клинического течения [29,30,32]. Неполиомиелитные энтеровирусы, как известно, имеют тропность к ЦНС,

приводя к развитию СМ, реже менингоэнцефалита и энцефалита у детей [145]. В последние годы наметилась тенденция активизации ЭВИ в мире, о чем свидетельствуют постоянно регистрируемые в разных странах эпидемиологические подъемы заболеваемости и вспышки [30, 34, 99,102, 118, 123, 133, 143, 145, 155]. Максимальное количество случаев СМ регистрируется в летне-осенние месяцы и связано с циркуляцией энтеровирусов, как основных возбудителей заболевания [71, 108,122]. По данным Роспотребнадзора за последние 10 лет заболеваемость ЭВМ в Российской Федерации остается стабильной и составляет 2020 – 3 223 случаев в год (1,45 – 3,8 на 100 тыс. населения, а у детей до 14 лет от 10,5 до 19,2 на 100 тыс. детского населения). В 2013 году на территории РФ отмечался рост заболеваемости ЭВИ в 2,1 раза (по сравнению со средним показателем прошлых лет), зарегистрировано 7176 случаев ЭВМ, из них 66,5% составили дети. Среди серотипов энтеровирусов, обусловивших развитие вспышек СМ выявлены энтеровирус 71 типа (г. Ростов на Дону), Экховирус 6 и 30 типа (Липецкая область). В 2015 году заболеваемость ЭВИ снизилась на 16,3%. Всего зарегистрировано 7849 случаев заболевания ЭВИ, из них ЭВМ заболело 2994 человека (в 2014 году - 9211 и 3212 соответственно). Заболеваемость ЭВИ имеет региональные отличия, наиболее эндемичные районы по ЭВИ: Хабаровский край, Сахалинская, Томская, Астраханская, Мурманская, Вологодская и другие области. Благодаря постоянному мониторингу за ЭВИ, определены доминирующие серотипы энтеровирусов в развитии СМ у детей: на территории РФ - ЕСНО 30, 11 и 6, в Европе - ЕСНО 6, 7, 9, 11, 13, 19, 30, вирусы Коксаки А9, А16 и вирусы Коксаки В2-В5. [39, 56, 88, 132]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, накопленные за 35-летний период, почти половина всех случаев ЭВИ приходится на долю ЕСНО 6, 9, 11, 30 и Коксаки В5. [99,108, 118, 133]. ЕСНО-вирусы были впервые выделены из фекалий пациентов с бессимптомными формами заболевания и в настоящее время являются ведущими этиологическими факторами, приводящими к развитию СМ у детей во всем мире [58, 88, 164]. Коксаки вирусы обусловливают тяжелое

течение менингита у новорожденных и детей младшего возраста, с вовлечением в патологический процесс не только оболочек, но и вещества головного мозга с развитием менингоэнцефалита и энцефалита [144, 145]. Коксаки вирусы группы В, серотипы 1-5 и ЕСНО - 11 наиболее частые причины развития СМ у детей грудного возраста [129].

Этиологическая структура и особенности клинических проявлений ЭВМ определяется доминирующими серотипами. Так, течение менингита и энцефалита, вызванных энтеровирусом 71 типа, осложняется быстрым развитием сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких и шока, что является причиной высокой смертности среди новорожденных и детей первых лет жизни [70, 104, 151]. Несмотря на достаточно хорошо изученную клиническую картину ЭВМ, долгосрочные последствия энтеровирусной инфекции на ЦНС не выяснены [55, 68, 91, 145].

Таким образом, СМ у детей отличаются этиологическим полиморфизмом, что определяет особенности клинических проявлений заболевания. Наиболее часто в этиологической структуре СМ у детей имеют место энтеровирусы [50, 52].

1.2 Функциональное состояние ЦНС при нейроинфекциях

Воспалительный процесс в ЦНС сопровождается нарушением функционирования ГЭБ и дисфункцией нейрогенеза, приводя к повреждению нервных клеток или изменению их функциональной активности, что клинически проявляется формированием нарушений в сенсорной, моторной и когнитивной сферах [20, 21, 22, 24, 65, 94, 120, 159]. Нейровоспаление и цитокиновый дисбаланс при СМ приводят к ишемии головного мозга, расстройствам микроциркуляции, изменению секреции и рецепции нейротрансмиттеров, развитию апоптоза и некроза, что в свою очередь приводит к нарушению электровозбудимости нейронов [22, 38, 40, 44, 50]. Нейрон - основная структурно-функциональная единица нервной системы. Классифицируют нейроны по их функциям: сенсорные, моторные, ассоциативные. Нейроны взаимодействуют друг

с другом с помощью потенциалов действия, которые распространяются по аксонам. Достигший пресинаптического окончания потенциал действия обычно запускает высвобождение нейромедиатора, который либо возбуждает постсинаптическую мембрану, так что в ней возникает разряд потенциала действия, либо тормозит ее активность. По характеру вырабатываемого нейромедиатора (нейротрансмиттера) нейроны дифференцируются на холинергические, серотонинергические, адреналинергические, ГАМК-ергические, допаминергические и т.п. Химическая передача нервного импульса через синаптический аппарат была доказана в 1921 г. австрийским нейрофизиологом О. Леви. Цепи нейронов, по которым определенные нервные импульсы проходят в одном направлении, формируют проводящие пути. Исследование функционального состояния нейронов и проводящих путей головного и спинного мозга осуществляется с помощью современных нейрофизиологических методов (ТКМС, ВП, ЭЭГ) [8, 20, 109, 128, 130, 157]. Активность корковых мотонейронов регистрируется при помощи транскраниальной магнитной стимуляции, нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации с использованием соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга, в исследовании биоэлектрической активности головного мозга широко применяется электроэнцефалография [8, 20, 21]. Наиболее изученными методами регистрации интегральной электрической активности головного мозга являются ЭЭГ и вызванные потенциалы. В 1875 г. данные о наличии спонтанной и вызванной электрической активности в мозге собаки были получены независимо R. Caton в Англии и В.Я. Данилевским в России [11, 15]. Исследования отечественных нейрофизиологов на протяжении конца X1X и начала XX века внесли существенный вклад в разработку основ электроэнцефалографии. В.Я. Данилевский не только показал возможность регистрации электрической активности мозга, но и подчёркивал её тесную связь с нейрофизиологическими процессами [11]. ЭЭГ представляет собой переменную электрическую активность головного мозга в частотном диапазоне от 0,5 до 50 Гц. Электроэнцефалография

дает возможность качественного и количественного анализа функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей [10]. ЭЭГ применяется для исследования функциональной активности головного мозга, отражает взаимодействие активирующих (ретикулярная формация среднего мозга и преоптические ядра переднего мозга) и тормозящих (нижние отделы моста мозга, продолговатый мозг и неспецифические ядра таламуса) структур мозга с корой больших полушарий. На частотно-амплитудные характеристики ЭЭГ, формирование ритмов и их зональное распределение оказывают влияние синхронизирующий и десинхронизирующий механизмы регуляции БЭА (Жирмунская Е.А., 1972). Известно, что ЭЭГ в различных возрастных группах значительно отличаются. Онтогенез головного мозга находит свое отражение в формировании ЭЭГ ребенка до 7-8-летнего возраста. Для правильной трактовки данных ЭЭГ детей и подростков, необходимо учитывать нормативные характеристики БЭА в различных возрастных периодах. Физиологическая незрелость головного мозга новорожденного и ребенка младшего возраста определяет преобладание на ЭЭГ медленноволновой «инертной» высокоамплитудной активности, доминированием синхронизирующих влияний. Критерии патологического замедления основной активности ниже возрастной нормы определены следующими границами [75]: для детей 3-4 лет – ниже 5 Гц; от 5 до 6 лет – ниже 6 Гц; от 7 до 8 лет – ниже 7 Гц и старше 8 лет – ниже 8 Гц. Кроме того, на ЭЭГ ребенка даже раннего возраста, в норме должны отсутствовать пароксизмальная активность и патологические виды активности (высокоамплитудные медленные волны, комплексы). Изменения ЭЭГ при патологическом процессе могут быть диффузными и локальными. Диффузные поражения мозга чаще всего регистрируются при менингитах, токсических поражениях, энцефалопатиях различного генеза и заключаются в отсутствии регулярной доминирующей активности, нарушении нормального топического распределения альфа- и бета-ритма, появлении диффузных патологических колебаний в виде высокоамплитудных тета-, дельта-волн. Локальные изменения

на ЭЭГ возникают при очаговых поражениях головного мозга (опухоль, абсцесс, гематома, инфаркт, травма). Как известно, в остром периоде менингитов различной этиологии, отмечаются нарушения БЭА головного мозга, когда одновременно с ирритационными проявлениями и редукцией альфа-ритма, регистрируют хорошо выраженные медленные ритмы, возможно появление эпилептической активности [16, 41]. Однако, описанные изменения наиболее характерны для БГМ. Изменения ЭЭГ при СМ в остром периоде встречаются относительно редко, у детей они описываются в 20% случаев [22, 136], у взрослых медленноволновая активность и острые волны на ЭЭГ регистрируются в 52% случаев [155]. Исследованиями отечественных ученых доказано, что окончательный неврологический исход острых нейроинфекций коррелирует с темпами электроэнцефалографической динамики в фазе ранней реконвалесценции. В работах Росина Ю.А., Сорокиной М.Н. (1999г.) показано, что сохранение выраженного замедления доминирующей БЭА в затылочно-теменных отведениях на 7-й день заболевания коррелировало с последующим выявлением в катамнезе выраженного неврологического дефицита у детей после перенесенных нейроинфекций, а длительное сохранение (более 21 дня) даже умеренной степени замедления доминирующей активности свидетельствовало о наличии остаточного неврологического дефекта [43, 44]. Анализ ЭЭГ в периоде поздней реконвалесценции, после перенесенных нейроинфекционных заболеваний, в основном, проводился у детей с БГМ, энцефалитами и менингоэнцефалитами [20, 21]. Данных по параметрам ЭЭГ в периоде поздней реконвалесценции у детей, перенесших СМ, и их взаимосвязи со степенью выраженности неврологического дефицита в доступном объеме литературы обнаружить не удалось.

Другой тип суммарной электрической активности, возникающий в ответ на тактильную или электрическую стимуляцию различных нервов, – вызванные потенциалы головного мозга. Это запись электрических ответов, формирующихся в коре головного мозга от стимулов, возникающих при стимуляции

периферических нервов, коры головного мозга, предъявлении звуковых и зрительных раздражений. Впервые метод ВП был предложен в 50-х годах английским ученым Даусоном, и представлял собой выделение слабых сигналов из намного превышающих их по амплитуде спонтанных ритмов мозга. Данный метод позволяет решить две основные задачи: оценить состояние центральных звеньев сенсорных систем мозга и проводящих путей на разных уровнях [8]. ВП отражают функциональную активность НС и дают информацию о тяжести поражения, в том числе на субклинической стадии патологического процесса. Являясь полностью не инвазивным методом, исследование ВП в динамике приобретают важное значение для мониторирования состояния структур головного и спинного мозга и их функционирования в процессе лечения. Метод вызванных потенциалов (ВП) мозга основан на записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которая измеряет спонтанную ритмическую активность мозга, происходящую с разной частотой (Kutas and Dale, 1997). Вызванными потенциалами (event-related potentials, ERPs) называются биоэлектрические сигналы мозга, которые появляются с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий, или стимулов. Выделяются следующие характеристики потенциала: форма (наличие или отсутствие пиков), латентность (временной промежуток от момента подачи стимула до появления пика), длительность и амплитуда пиков. Каждый потенциал представляет собой синусоидальную волну, амплитуда которой изменяется во времени, и при этом полярность участков волны меняется от положительной к отрицательной. Участки волны разной полярности принято называть компонентами и обозначать латинскими буквами P (positive) и N (negative). В зависимости от периода времени анализа, т.е. времени возникновения мозговой активности после стимула, потенциалы подразделяются на коротколатентные, средне- и длиннолатентные. Коротколатентные потенциалы возникают уже через 10 мс после подачи стимула, в то время как среднелатентные после 100 мс, а длиннолатентные регистрируются значительно позднее, начиная от 300 мс и больше после сигнала. В зависимости

от характера предъявляемого стимула ВП подразделяются на акустические стволовые вызванные потенциалы, зрительные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы [8, 20, 109]. В работах по нейрофизиологии и изучению функционального состояния НС при различных неврологических и инфекционных заболеваниях, установлено, что ВП на различные раздражители часто являются единственным способом оценить состояние глубинных структур мозга и оценить их функцию [8, 20, 21, 65, 81, 95]. ССВП отражают проведение афферентной волны возбуждения по путям общей чувствительности, проходящей преимущественно в задних столбах спинного мозга, затем через стволовые отделы мозга и через спинно-таламический тракт в кору. Регистрация ССВП отражает состояние сегментарного и надсегментарного отделов нервной системы, а также позволяет выявить изменения основных характеристик потенциала. Так, нарастание латентности пика N13 говорит о признаках дисфункции на уровне шейного утолщения спинного мозга. Увеличение интервала N9-N13, определяет нарушенное проведение в сегменте «плечевое сплетение – нижние отделы ствола мозга». Интервал N11-N13 отражает время проведения на уровне шейного отдела спинного мозга. Длительность интервала N13-N20 (время центрального проведения) характеризует состояние надсегментарного уровня. Методом ВП изучены изменения реактивности ЦНС на афферентные стимулы в зависимости от уровня функциональной активности мозга; исследованы закономерности взаимодействия синхронизующих систем ствола, таламуса и переднего мозга. Данные отдельных работ, в ходе которых ВП применялись в нейроинфекционной практике, противоречивы и неоднозначны [20, 65, 81, 130]. В основном они относятся к ВП при энцефалитах. Одни авторы отмечают низкие диагностические возможности ВП при японском и клещевом энцефалитах [96], другие исследователи считают, что ВП можно использовать с высокой эффективностью для прогнозирования течения и исходов клещевого энцефалита у взрослых [35]. По данным Bao X. и Duclaux R. у детей с асептическим менингитом патологические изменения при исследовании АСВП

обнаружены в 21% случаев [65], у детей с БГМ - в 29% случаев [81, 95]. Наличие одинаковой частоты проявления нарушения слухового проведения при менингитах разной этиологии, заставляет предположить, что изменения АСВП в данном случае могут носить неспецифический характер. Это наблюдение подтверждается данными работы Команцева В.Н. с соавторами [20], в которой у 30 детей с менингитами различной этиологии проводились ССВП, ЗВП и АСВП. Со стороны соматосенсорных путей отмечались нормальное время центрального сенсорного проведения при изменении амплитуд ССВП в сторону, как их повышения, так и снижения; замедление проведения по стволовым слуховым путям с помощью АСВП выявлено в 17% случаев. Таким образом, исследование ВП при менингитах немногочисленны и, в основном, касаются изменений проводимости по слуховым путям, поэтому является актуальным изучение патологического влияния серозного воспаления на состояние сенсорной коры и чувствительных проводников у детей.

Наряду с ССВП, позволяющим выявлять нарушение проведения по соматическим афферентным путям, целесообразно исследование проведения по эфферентному пути с оценкой состояния пирамидного тракта, с помощью метода транскраниальной магнитной стимуляции [7, 27, 37]. В 1986 году были получены первые результаты при использовании ТКМС у больных с рассеянным склерозом, выявлено увеличение времени центрального моторного проведения у 30 больных с данной патологией [63]. Это послужило толчком к интенсивным исследованиям функционального состояния кортикоспинального тракта и возбудимости моторной коры. Методика основывается на воздействии магнитного потока на структуры периферической и центральной НС, в результате чего в проводящих тканях индуцируется электрический импульс [28, 37, 63]. При стимуляции моторной зоны коры головного мозга ТКМС вызывает сокращение определенных периферических мышц в соответствии с их топографическим представительством в коре. [117]. ЭМГ-регистрация волны возбуждения с мышц конечностей дает возможность исследовать такие параметры, как время

центрального моторного проведения (ВЦМП), характеристики вызванного моторного ответа (ВМО) (порог, амплитуда, латентный период, форма и др.), анализировать процессы возбуждения и торможения в мозге [5]. Эти показатели используются в клинике для оценки функционального состояния мотонейронов головного мозга и кортико-спинального тракта в целом [156,157,158], зрелости кортико-спинального тракта у детей, а также для исследования нейропластических процессов [159].

Наибольшее применение ТКМС получила в диагностике рассеянного склероза [6,142], бокового амиотрофического склероза. Эффективность использования ТКМС в качестве диагностического метода при демиелинизирующих процессах и многих других неврологических заболеваниях в настоящее время не вызывает сомнений. [27, 37, 69, 113]. Доказана безопасность применения ТКМС при эпилепсии [23, 37]. Данные отдельных работ, в ходе которых ТКМС использовалась в нейроинфекционной практике, противоречивы и неоднозначны. Тем не менее, предпринятое еще в 1960-е гг. подробное исследование моторных дефектов у пациентов с энтеровирусным менингитом показало наличие у них в периоде реконвалесценции таких нарушений, как ограничение пассивного движения, мышечное напряжение, снижение координации движений [111]. Изучение центральных моторных путей с помощью ТКМС при туберкулезном менингите показало, что появление нарушений, выявляемых при использовании этой методики, является плохим прогностическим признаком [59]. При вирусном клещевом энцефалите информативно сочетание ТКМС и ССВП [85]. Эти две методики, как правило, показывают замедление времени центрального моторного и сенсорного проведения соответственно [86]. Как метод не инвазивный и безболезненный, ТКМС находит широкое применение в детской неврологии. С помощью ТКМС в настоящее время изучаются особенности созревания кортико-спинального тракта. Наибольшие значения ВЦМП выявлены у детей в возрасте от 1 года до 3–4 лет. По мере развития ребенка и созревания моторных путей происходит линейное

уменьшение ВЦМП. Функциональные характеристики моторных путей начинают полностью соответствовать параметрам взрослого человека только в возрасте 12–14 лет. ТКМС у детей используется, главным образом, для уточнения особенностей двигательных нарушений при детском церебральном параличе на различных уровнях: кора головного мозга, кортико-спинальный тракт и спинальные системы регуляции движения [28]. В работах Куренкова А.Л. и Болотова Н.В. (2007г.) показано, что поражение корковых нейронов сочетается с нарушением ГАМК-ергических тормозных нейрональных механизмов в ЦНС, акцентуацией ипсилатеральных ответов, связанных с пластическими перестройками в двигательной коре у детей с детским церебральным параличом [4, 28, 98]. Исследований, оценивавших изменения моторных путей при СМ с помощью ТКМС, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Комплексный анализ функционального состояния головного мозга не возможен без оценки высших когнитивных функций человека, таких как память, внимание, мышление. Функционально–анатомические исследования головного мозга свидетельствуют, что ассоциативные зоны церебральной коры, связанные преимущественно с обеспечением высших мозговых функций, значительно превосходят по площади первичные моторные и сенсорные корковые поля. Поэтому закономерным является тот факт, что большинство инфекционных заболеваний центральной нервной системы сопровождается нарушением когнитивных функций [24, 25, 62, 90, 120, 153]. Следовательно, когнитивные расстройства являются таким же основополагающим неврологическим симптомом, важным для синдромальной, топической и нозологической диагностики заболеваний НС, как и двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения [14]. В неврологии и нейропсихологии под когнитивными функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и

контроль высшей психической деятельности [31, 106]. О когнитивных нарушениях говорят в тех случаях, когда отмечается ухудшение в одной или более из вышеуказанных сфер по сравнению с преморбидным уровнем, то есть снижение мнестико-интеллектуальных способностей относительно индивидуальной нормы [8, 112]. В настоящее время достигнуты успехи в понимании патохимических и молекулярных основ развития когнитивных расстройств. Показано, в частности, что когнитивный дефицит (расстройства кратковременной памяти, зрительно-пространственной ориентации, внимания) в значительной степени связан со снижением дофаминергической активности в префронтальной коре, сенсорных ассоциативных корковых центрах и некоторых других отделах мозга. Установлены взаимосвязь между уровнем бодрствования и активности с концентрацией норадреналина в головном мозге, а также участие норадренергических нейронов голубого пятна, связанных с гиппокампом, в процессах консолидации памяти. Высказано предположение о том, что модулирующее действие норадреналина имеет прямое отношение к переработке стимулов в состоянии возбуждения и более эффективному кодированию стимулов, подлежащих запоминанию [8, 25].

За последние два десятилетия стало очевидно, что иммунная система играет центральную роль в модуляции обучения, памяти и нейрональной пластичности. В физиологических условиях, иммунные механизмы активируются под воздействием факторов окружающей среды, психологических стимулов и положительно регулируют перестройку нейронных цепей, способствуя усилению процессов нейрогенеза и долгосрочной памяти. Положительные эффекты иммунной системы опосредованы сложными взаимодействиями между клетками мозга (микроглии и астроциты), периферическими иммунными клетками (Т-клетки и макрофаги), нейронами и заключаются в синтезе нейротрансмиттеров (глутамата и моноаминов), гормонов (глюкокортикоиды), а также секреции в низких концентрациях воспалительных цитокинов (ИЛ -1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.), медиаторов воспаления, простагландинов и нейротропинов. При

инфекционных процессах иммунная система активируется, клетки глии и другие иммунные клетки мозга меняют свою морфологию и функционирование и секретируют высокие уровни провоспалительных цитокинов и простагландинов, что нарушает баланс, необходимый для нейрофизиологических взаимодействий, иммунных процессов и приводит к прямому негативному влиянию на память, пластичность нейронов и жизнеспособность нервных клеток. [167]. По литературным данным избыточная активация иммунной системы при воспалительном процессе в ЦНС и соответствующий ей "цитокиновый взрыв " могут вызвать гипервозбудимость нейронов, что в конечном итоге может стать причиной эпилептических приступов и различной степени угнетения сознания.

Исследования Zorrilla E.P., Dowlati Y., Motivala S.J. и др. (2001-2010) выявили связь между концентрацией определенных цитокинов и психическими расстройствами, такими как депрессия и деменция [80, 131, 170]. На основании чего, была выдвинута гипотеза, что цитокины играют роль в патофизиологии этих неврологических и психиатрических расстройств. В работах Baune B.T. и Ponath G. (2008 г.) показано, что высокие уровни провоспалительного цитокина ИЛ-8 связаны с развитием психо-неврологических и когнитивных нарушений у взрослых [66]. Цитокины участвуют в механизмах нарушения когнитивных функций при инфекции. По данным исследования, проведенного Брабановой С.В. и др. (1994г.), Аубертом с коллегами в (1995г.), нарушения обучения при инфекции связаны с ухудшением памяти и опосредуются ИЛ-1β. Цитокины, нарушающие память, обучение и поведение, воспринимаются соответствующими цитокиновыми рецепторами, экспрессия которых повышается при патологии ЦНС [24, 66, 167].

Оценка когнитивной сферы после перенесенных нейроинфекций проводилась неоднократно как отечественными, так и зарубежными учеными Baker R.C., Merkelbach S., Крыжановский Н.Н. [62, 66, 100, 101, 120, 124]. Однако большинство исследований посвящено изучению когнитивных нарушений после перенесенного БГМ у детей старшего возраста и взрослых. Так по данным М.

Hoogman с соавторами [90], когнитивные нарушения отмечались у 32% лиц, перенесших БГМ пневмококковой и менингококковой этиологии (37 и 28% соответственно). Выявленные в ходе исследований когнитивные нарушения носили преимущественно диффузный характер. Авторы отмечают более выраженные нарушения памяти и склонность к замедлению когнитивных процессов у пациентов, перенесших пневмококковый менингит, по сравнению с таковыми у пациентов, перенесших менингококковый менингит. Не было выявлено зависимости между состоянием когнитивной функции и временем, прошедшим с момента выздоровления; однако была показана взаимосвязь между временем с момента выздоровления и физическим состоянием пациентов. Исследованиям по изучению когнитивных расстройств при СМ посвящены единичные работы [62, 153]. На основании анализа отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод, что нарушение концентрации и устойчивости внимания, быстрая истощаемость, трудности переключения внимания расстройства внимания патогномоничны для больных с инфекционной патологией центральной нервной системы, в том числе менингитами различной этиологии. [46]. В то же время, проблеме когнитивных нарушений после перенесенного менингита посвящены в основном исследования у подростков и взрослых пациентов, и чаще при менингитах бактериальной этиологии. Отсутствуют данные о роли цитокинового дисбаланса в нарушении мнестических функций у детей с СМ.

Таким образом, исследование БЭА головного мозга, когнитивной сферы, функциональной активности мотонейронов и чувствительных нейронов коры головного мозга, может углубить понимание патогенеза СМ и служить важными диагностическими критериями в прогнозе исходов заболевания. Однако, на сегодняшний день рекомендаций для применения нейрофизиологических методов в оценке функциональной активности головного мозга при СМ у детей не разработано, что диктует необходимость дальнейших исследований и проведения корреляций с клиническими характеристиками СМ у детей.

1.3 Значение цитокинов в формировании характера течения и исходов нейроинфекций

На сегодняшний день известно, что вирусы и бактерии попадают в ЦНС различными путями: 1) гематогенным; 2) при аксональном транспорте из периферических нервов; 3) через экстрацелюлярные щели между клетками и отростками нервных клеток (дендритами, аксонами, глией) [52]. Инфекционный агент, проникая в мозговые оболочки, вызывает развитие воспаления серозного характера. Серозный экссудат скапливается в цистернах по ходу борозд, сосудов и представляет скопление клеток преимущественно мононуклеарного ряда (лимфоцитов, моноцитов) с незначительным содержанием белка. В результате раздражения сосудистых сплетений желудочков головного мозга возбудителем, антигенами, токсинами, иммунными комплексами, воспалительным экссудатом увеличивается продукция ЦСЖ, что приводит к увеличению внутричерепного давления. Синдром внутричерепной гипертензии обусловливает основные проявления заболевания (сильную головную боль, многократную рвоту, менингеальные симптомы) [52, 71].

С другой стороны, в ответ на внедрение инфекционного агента, в ЦНС, как и в любом другом органе или системе, вырабатываются медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые образуют сложные регуляторные сети и оказывают влияние на ключевые процессы в течение патологического процесса, такие как активация сосудистых эндотелиальных клеток, лейкоцитарную инфильтрацию, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и активацию клеток глии [33, 52]. Реакции воспаления в ЦНС сопровождаются нарушениями неврологических функций, в восстановлении которых также участвуют цитокины [115]. Важным этапом развития представлений о взаимосвязи нервной и иммунной систем стало понимание того, что для осуществления действия иммуномедиаторов на мозг не

обязательно их проникновение через ГЭБ. Получены достоверные подтверждения интратекальной продукции цитокинов при воспалительных процессах, происходящих в ЦНС (менингиты, энцефалиты) [17, 33, 74, 145, 92, 93, 94, ,103, 105, 114, 119, 151, 156, 159, 161, 166]. Основными продуцентами цитокинов и нейротрансмиттеров в ЦНС при менингитах различной этиологии являются клетки эндотелия мозговых капилляров, астроглии, микроглии и эпендимы. [36, 92, 93, ,105, 156, 161]. Известно, что микроглия представляет собой специализированный класс глиальных клеток, производные моноцитов костного мозга. При воспалении, происходит активация микроглии, которая обеспечивает фагоцитоз поврежденных клеток, за счет секреции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), а также участвует в метаболизме нейротрансмиттеров, поддержании гомеостаза внеклеточных ионов. [2, 163, 165].

До настоящего времени остается недостаточно изученной роль отдельных компонентов ликвора, вызывающих нарушение функционирования головного мозга [18]. В большей степени раскрыты механизмы влияния гормонов и медиаторов воспаления, присутствующих в ЦСЖ на активность ЦНС.

Известно, что выраженность воспаления при СМ определяется свойствами возбудителя, особенностями макроорганизма и степенью нарушений интратекального гомеостаза [13, 60, 119,159]. За последние 5 – 10 лет проведен целый ряд исследований доказывающих, что уровень цитокинов при СМ может колебаться от незначительных, едва превышающих порог чувствительности тест-систем, до весьма высоких, наблюдаемых у пациентов с бактериальным менингитом. Многие исследователи объясняют этот факт полиэтиологичностью вирусов, где каждый вирус индуцирует особый спектр цитокинов в ЦНС, а уровень их нарастает с тяжестью инфекции [42, 74, 82, 161, 166]. В связи с этим определение концентраций ряда информативных цитокинов в ЦСЖ рекомендуется использовать для дифференциальной диагностики менингитов, для оценки активности процесса, прогноза дальнейшего течения, исходов и неврологических последствий заболевания. Изучение концентрации ИЛ-8 в

ЦСЖ детей с СМ показало, что максимальные значения этого цитокина в ЦСЖ были в остром периоде заболевания, при выраженных менингеальных и клинических симптомах, что связано с активным проникновением в ЦСЖ мононуклеарных клеток, являющиеся клеточными источниками этого хемокина, по данным [74, 92, 114,156]. При СМ высокий уровень ИЛ-8 положительно коррелирует с числом нейтрофилов в ЦСЖ, в отличие от БГМ, при котором высокое содержание ИЛ-8 в ЦСЖ коррелирует со степенью плеоцитоза [52, 114, 168]. Отмечено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) в ЦСЖ детей, больных СМ, в период реконвалесценции, что совпадает с положительной клинико-лабораторной динамикой течения менингита. По мнению Dalal I. , Ishiguro A., Молочного В.П. и др. [33, 36, 42, 74, 92, 114], концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 являются наиболее чувствительными и достоверными маркерами для определения наличия или отсутствия менингита у пациентов. Провоспалительный хемокин MCP-1, активирующий лейкоциты, участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Определение концентраций MCP-1 (методом ИФА) в ЦСЖ пациентов с клещевым энцефалитом, выявило существенное увеличение уровня данного хемокина в сравнении с пациентами группы контроля, что, скорее всего, связано с его усиленным высвобождением из клеток эндотелия, активированных Т-лимфоцитов, тромбоцитов и моноцитов. Полагают, что повышенная экспрессия MCP-1 является специфическим событием в регуляции иммунного гомеостаза при клещевом энцефалите и отражает патогенез воспаления в ЦНС при данной инфекции [121]. Исследования немецких ученых подтверждают участие хемокина MCP-1 в развитии асептического (вирусного) менингита на основании положительной корреляции между уровнем MCP-1 и количеством мононуклеарных клеток в ЦСЖ, в то время как высокие концентрации ИЛ-8 и ФНО-α достоверно коррелируют с числом гранулоцитов в ЦСЖ больных БГМ. Локальный синтез альфа-хемокинов - ИЛ-8 и ФНО-α, и бета-хемокинов - MCP-1, представляет собой главный хемоаттрактантный стимул для

дифференцированной миграции лейкоцитов в ЦСЖ при развитии менингита [156]. Таким образом, для коррекции имеющегося дисбаланса в системе интратекального гомеостаза в организме одновременно со снижением выработки провоспалительных цитокинов в ЦСЖ возрастает содержание регуляторов негативной обратной связи, к которым относятся белки семейства супрессоров сигнала от цитокинов (SOCS), антиоксидантные энзимы и противовоспалительные цитокины. В продукции этих факторов участвуют самые многочисленные в головном мозге клетки – астроциты, что предохраняет микроглию от гиперактивации [13]. К основным противовоспалительным цитокинам, участвующим в развитии интратекального воспаления относятся ИЛ-10, ИЛ-4 и TGF-β1, их выработка возрастает в фазу реконвалесценции, что соответствует угасанию клинической симптоматики. Главный противовоспалительный цитокин ИЛ-10 ограничивает воспалительный процесс в ЦНС, за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-12) и некоторых хемокинов [161], подавления экспрессии рецепторов цитокинов и ингибирования активации рецепторов. ИЛ-10 синтезируется интратекально моноцитами, макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. Уровень этого цитокина достигает максимальных значений сравнительно поздно, на 2-й - 3-й день заболевания. Многочисленные функции ИЛ-10 создают новые предположения о его роли в регулировании нарушений интратекального гомеостаза при воспалительных заболеваниях ЦНС [52, 158]. Патологический процесс в остром периоде СМ влияет на цитокиновые параметры иммунного гомеостаза. Высокое содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) в ЦСЖ у больных с СМ отражает процесс активации иммунной системы в ответ на инфекцию [13, 105].

В последние годы в поддержании интратекального гомеостаза и нормального функционального состояния НС при СМ, большое значение отводится адекватной выработки ИФН. В немногочисленных исследованиях зарубежных авторов показано, что больные с СМ и стандартными показателями

ЦСЖ (цитоз, белок), отличающимися от нормы, имеют достоверно более высокие концентрации интерферона-α (ИФН-α) (p <0,001) в ЦСЖ, чем пациенты с БГМ и нормальными показателями ЦСЖ (цитоз, белок). Эти данные имеют большое прогностическое значение для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной этиологии заболевания в дополнение к существующим на данный момент вирусологическим тестам, используемым в диагностике инфекций ЦНС. В 2007г. S. Paul с коллегами выявили, что ИФН-α оказывает прямое антивирусное действие и лимитирует раннее распространение ряда вирусов в тканях ЦНС [134]. Доказательством локальной продукции ИФН-α и ИФН-γ у детей с менингитами служат нормальные показатели этих цитокинов в сыворотке крови [140]. ИНФ-γ вызывает или усиливает экспрессию молекул II класса гистосовместимости астроцитами и эндотелиальными клетками, увеличиваясь примерно в равной степени при вирусных и бактериальных менингитах в острую фазу заболевания [13]. ИФН-γ имеет важное значение в патогенезе ряда вирусных инфекций ЦНС, вызванных вирусом кори, ВГ-1 типа и вирусом варицелла зостер [72, 125]. Как главный медиатор Тх -1-ответа, ИФН –γ изучался в патогенезе бактериальной (нейроборрелиоз) и вирусной (КЭ) нейроинфекций в ЦСЖ и сыворотке крови больных. До лечения концентрации ИФН–γ в ЦСЖ и сыворотке у пациентов обеих групп были значительно повышены. После курса терапии у пациентов с КЭ отмечалась нормализация сывороточных показателей до уровня контрольных значений, тогда как содержание ИФН–γ в ЦСЖ оставалось повышенным. У пациентов с нейроборрелиозом после лечения концентрации ИФН–γ в ЦСЖ и сыворотке крови значительно снизились. Результаты исследования подтверждают участие ИФН -γ в патогенезе нейроборрелиоза и КЭ, с существенными отличиями динамики уровня этого цитокина в крови и ЦНС в ходе выздоровления [135]. Таким образом, определена роль ИФН в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной этиологии менингита, ограничении распространения инфекционных агентов в ЦНС, однако, защитная роль ИФН-α и ИФН-γ в патогенезе развития СМ, коррекции иммунного дисбаланса и развитии

неврологического дефицита и его выраженности в периоде реконвалесценции заслуживает дальнейшего изучения.

К настоящему времени большинство научных публикаций, отражающих взаимосвязь нервной и иммунной систем при СМ касаются изучения системного и интратекального гомеостаза. В доступной литературе имеются лишь отдельные публикации о влиянии цитокинов ликвора и биологически активных веществ на изменение активности нейронов и повреждении нервных клеток при воспалительных процессах в ЦНС. [24, 115]. Так Крыжановский Г.Н. с соавторами (2010г.), изучая взаимодействие нервной и иммунной систем показывают, что в ответ на внедрение иммуногенного антигена, в определенных структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, амигдала, голубоватое пятно, стриатум) формируются неспецифические паттерны биоэлектрической и нейротрансмитерной активности. Изменение состояния этих отделов головного мозга, с одной стороны, приводит к нарушению иммунологического гомеостаза, с другой, - сопровождается нарушением процессов возбудимости нейронов [26]. В тоже время, работ, посвященных исследованию влияния цитокинов на функциональное состояние нейронов головного мозга и восстановление нарушенных неврологических функций при СМ, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Понимание роли воспалительных и нейроиммунных процессов в развитии неврологического дефицита и формировании остаточных явлений после перенесенного СМ может явиться научным обоснованием для разработки новых подходов к субклинической диагностики неврологического дисбаланса и своевременной коррекции ведения пациентов с данной патологией.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнена в ФГБУ НИИДИ ФМБА России, г. Санкт-Петербург. Обследование и лечение детей с серозными менингитами (СМ), проводилось на базе отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы за период с 2013 по 2015 гг.

В исследование включено 102 пациента с СМ средней степени тяжести в возрасте от 8 до 18 лет. Учитывая физиологическую незрелость головного мозга, особенности формирования корковой ритмики и когнитивных функций, все дети были разделены на две возрастные группы: школьники, 8 – 12 лет (n=54) и подростки, 13 – 18 лет (n=48). Этиологическая и возрастная структура больных представлена в табл.1. Достоверной разницы в гендерной структуре детей двух возрастных групп с СМ не выявлено.

Таблица 1. Характеристика этиологической и возрастной структуры детей с серозными менингитами (n=102)

Этиология СМ	Группы детей					
	8 -12 лет		13 – 18 лет		ИТОГО	
	n	%	n	%	n	%
ЭВИ	35	54	30	46	65	100
Парвовирус В19	3	43	4	57	7	100
ВКЭ	3	75	1	25	4	100
НЭ	13	50	13	50	26	100
ИТОГО	54	53	48	47	102	100

Группу контроля составили 25 детей, сопоставимых по возрасту и полу, без неврологической патологии, ОРИ с менингеальными явлениями, из них в возрасте 8 – 12 лет (n=13 человек) и 13 – 18 лет (n=12 человек), которым для

исключения менингита проводилась диагностическая люмбальная пункция, определялось содержание цитокинов в ЦСЖ, выполнялось исследование ССВП, ТКМС и проводилось психологическое тестирование.

Комплексное клинико-неврологическое и нейрофизиологическое обследование пациентов проводилось в остром периоде заболевания (1-10 сутки), в периоде ранней (10-60 сутки) и поздней (через 2 - 6 месяцев после выписки из стационара) реконвалесценции.

По клиническим исходам СМ все дети были разделены на 2 группы: 1) пациенты с полным выздоровлением (n=22); 2) пациенты, у которых в течение периода реконвалесценции был выявлен церебрастенический синдром - выздоровление с функциональными расстройствами (n=66).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологический мониторинг

Клинико-неврологический мониторинг включал оценку продолжительности общеинфекционных (лихорадка, слабость), общемозговых (головная боль, тошнота, рвота), менингеальных (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и Брудзинского) и очаговых симптомов. Клинико-неврологический осмотр проводился ежедневно в течение всего периода нахождения ребенка в стационаре, в периоде ранней и поздней реконвалесценции.

2.2.2. Этиологические методы диагностики

Этиология СМ определялась на основании исследования цереброспинальной жидкости и сыворотки крови, взятых в первые сутки от момента поступления больного в стационар.

В лаборатории отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор Сидоренко С.В.) выполнялись

исследования по определению РНК энтеровирусов, парвовируса В19 и вируса клещевого энцефалита, методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов тест - систем «Ампли Сенс» производства фирмы «Интер Лаб Сервис» (Москва). Выполнение методик проводилось согласно инструкции производителя.

Серологическая диагностика серозных менингитов осуществлялась в вирусологической лаборатории отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.б.н. Мурина Е.А.). Для проведения серологической диагностики методом ИФА использовали диагностические наборы реагентов тест - систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) для иммуноферментного анализа с определением IgM и IgG. Измерения проводили и учитывали на автоматических приборах Immuno Chem 2100 и Microplate Reader. Методику проведения исследования осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Также проводилось определение антигена энтеровирусов методом модифицированной реакции связывания комплемента.

2.2.3. Иммунологические методы диагностики

Исследование цитокинового и интерферонового статуса проводилось в отделе клинико-лабораторной диагностики (руководитель отдела – ведущий научный сотрудник, д.б.н. Алексеева Л.А.). В ЦСЖ больных СМ определяли уровень про- и противо-воспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) и интерферонов альфа и гамма, методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия). Измерение концентрации цитокинов выполнялось на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия) в остром периоде заболевания и в периоде ранней реконвалесценции. Нормальный диапазон лабораторных значений цитокинов у детей контрольной группы, без неврологической патологии, представлен в табл.2.

Таблица 2. Нормальный диапазон лабораторных значений цитокинов в цереброспинальной жидкости у детей (n=25)

Показатели	Нижняя граница референсных значений	Верхняя граница референсных значений	Единицы измерения
ИЛ-4	0	50	Пг/мл
ИЛ-8	0	50	Пг/мл
ИЛ-10	0	50	Пг/мл
ИФН-а	0	50	Пг/мл
ИФН-γ	0	10	Пг/мл

2.2.4. Функциональные методы диагностики

На базе отделения лучевых и функциональных методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (и/о руководителя отдела – научный сотрудник, к.м.н. Войтенков В.Б.) всем детям осуществляли комплексное исследование функционального состояния головного мозга с использованием современных нейрофизиологических методик.

2.2.4.1. Электроэнцефалография

Для объективной оценки биоэлектрической активности головного мозга всем больным проводилась электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в остром периоде заболевания и в периоде поздней реконвалесценции. Использовали аппараты Мицар-ЭЭГ-10/70-201 (г. Санкт-Петербург), с наложением электродов по стандартной схеме «10-20» (Jasper, 1949), отведения биполярные со связями по сагиттальным линиям. Всем детям ЭЭГ - исследование проводилось в положении сидя, при закрытых глазах. Оценивались ЭЭГ-граммы, свободные от артефактов.

Визуальную оценку данных ЭЭГ производили с учетом возрастного формирования основной биоэлектрической активности головного мозга (Бадалян Л.О., 1988; Фарбер Д.А., Алферова В.В., 1972; Зенков Л.Р., 2002; Gastaut H.,

Gastaut J.L., 1980). Полученные электроэнцефалограммы исследовали как визуально, так и с использованием методик компьютерной обработки.

Анализ электроэнцефалограммы включал следующее:

1) основные характеристики фоновой активности (выраженность, частота, амплитуда основного ритма, регулярность, форма отдельных волн, зональные различия);

2) субдоминирующие ритмы, в виде высокочастотных и низкочастотных колебаний

3) отсутствие или наличие межполушарной асимметрии и очаговых изменений;

4) наличие преходящих компонентов: эпилептические паттерны, пароксизмы, вспышки;

5) реакция на функциональные пробы (фотостимуляция, двухминутная гипервентиляция).

Степень нарушений фоновой биоэлектрической активности оценивалась по классификации G. Dumermuth (1976) и Международной классификации нарушений ЭЭГ (Lüders, Noachtar, 2000 – приложение 3) с учетом возрастных особенностей ЭЭГ в каждой возрастной группе (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994; Dumermuth G., 1976):

1) легкие диффузные изменения: основной ритм хорошо распространен, частота нормальная или слегка замедленная, медленноволновая активность по сравнению с возрастной нормой увеличена, но субдоминантна;

2) умеренные диффузные изменения: доминирует смещение полиморфной тета-и дельта-активности с наслоением основных ритмов, частота которых нормальная или несколько замедленная;

3) выраженные диффузные изменения: диффузная полиморфная дельта-активность высокой амплитуды с наслоением некоторого количества тета- и альфа-волн, но организованный основной фон отсутствует, быстрые колебания также могут отсутствовать;

4) угнетение биоэлектрической активности: диффузная полиморфная бета- и альфа-активность с амплитудой до 50 мкВ.

2.2.4.2. Соматосенсорные вызванные потенциалы

Больным (n=40) в остром периоде заболевания и в периоде поздней реконвалесценции проводилось исследование соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга (ССВП) по стандартной методике на 4-канальном электронейромиографе фирмы «Нейрософт» (Россия), путем чрескожной электрической стимуляции левого срединного нерва на уровне запястья (ССВП n. medianus). Для анализа учитывались потенциалы N13 (потенциал шейного утолщения), подкорковый потенциал P18, N20 (потенциал нейронов корковых проекционных зон руки), межпиковый интервал N13–N20, показывающий время центрального сенсорного проведения (ВЦСП). Для оценки тяжести функциональных нарушений нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации, дополнительно проводили регистрацию ССВП на стимуляцию срединного нерва при различной частоте стимуляции 2, 4, 6 и 8 Гц. Выделялись типичные компоненты ССВП на скальповом (на стороне конталатеральной стимуляции n.medianus) (N20, P23), шейном (N13) и периферическом (N9) уровнях, с последующим анализом абсолютных латентностей компонентов N20 и N13, межпикового интервала N13-N20, который отражает центральное время проведения и амплитуды компонента N20. Полученные данные ССВП на стимуляцию срединного нерва сравнивались с результатами группы сравнения (25 пациентов без неврологической патологии).

2.2.4.3. Транскраниальная магнитная стимуляция

ТКМС выполняли (n=50) в остром периоде заболевания и в периоде поздней реконвалесценции по стандартной методике [37]. Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (фирма «Нейро-софт»,

Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с верхних конечностей (m. Abductor pollicis brevis) и нижних конечностей (m. Abductor hallucis). Оценивали порог, латентность, амплитуду и форму ВМО, рассчитывали время центрального моторного проведения (ВЦМП). Оценивалась асимметрия ВЦМП между сторонами с верхних и нижних конечностей. Полученные данные ТКМС сравнивались с результатами группы сравнения (25 пациентов без неврологической патологии).

2.2.4.4. Психологические тесты

Состояние кратковременной и оперативной памяти у детей с СМ оценивали с помощью методики А.Р. Лурия «Запоминание 10 слов» и теста «оперативная память» [31]. При выполнении методики «Запоминание 10 слов» регистрировались следующие показатели: 1) количество повторений, необходимых для воспроизведения 10 слов; 2) количество слов, воспроизведенных через 1 час. С целью выявления утомляемости и активности внимания при проведении теста составлялась «кривая запоминания». Методика «Оперативная память» включала 4 ряда по пять цифр в каждом. Цифры зачитывались с интервалом в одну секунду. Задача ребенка - попарно складывать предъявляемые цифры и полученные суммы записывать на листе бумаги. По окончании теста подсчитывается число правильно найденных сумм, (максимальное их число — 40).

Для определения характеристик произвольного внимания, а именно его объема, устойчивости, работоспособности использовали когнитивный тест «таблицы Шульте». Основными показателями, которые учитывались, были – время в секундах, затраченное на каждую из пяти таблиц, соответственно: Т1, Т2, Т3, Т4, Т5. Дополнительно рассчитывали интегральные показатели,

характеризующие внимание и работоспособность: эффективность работы (ЭР) и степень врабатываемости (ВР).

ЭР = (Т1 +Т2+Т3+Т4+Т5) /5

Ti - время работы с i-той таблицей, i от 1 до 5.

ВР=Т1/ЭР

«Корректурная проба» Бурдона-Анифимова была использована для выявления устойчивости внимания и способности его концентрации. Кроме этого, данная методика позволяет выявить утомляемость тестируемого. С помощью буквенного варианта «Корректурной пробы» Бурдона-Анифимова определяли показатели – продуктивность внимания (количество знаков, рассмотренных за 5 минут) и точность внимания (отношение всех правильно вычеркнутых знаков к количеству знаков, которые необходимо вычеркнуть, умноженное на 100%). Очевидно, что чем выше значения указанных показателей, тем более развитым и эффективным является внимание данного испытуемого.

Исследование когнитивной сферы проводилось в остром периоде заболевания, в периоде ранней и поздней реконвалесценции.

Количество проведенных нейрофизиологических исследований представлено в табл.3

Таблица 3. Общий объем выполненных функциональных методов исследования

Метод исследования	Период заболевания		
	Острый	Реконвалесценции	
		ранней	поздней
ЭЭГ, n=102	102	102	-
ССВП, n=65	64	45	-
ТКМС, n=75	75	-	50
Психологические тесты, n=55	55	-	30
ИТОГО	296	177	80

2.2.5 Статистические методы

Первичная сортировка, накопление и хранение данных исследования проводились с использованием портативного компьютера и пакета прикладных программ Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003-2007(«Анализ данных», «Мастер диаграмм») и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows 7. Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента, непараметрический U-тест-Манна – Уитни, χ^2–Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрических (критерий Пирсона) и непараметрических (критерий Спирмена) методов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

3.1 Клинические проявления серозных менингитов у детей в зависимости от возраста и этиологии

В ходе проведенного исследования было установлено, что в современных условиях в этиологической структуре СМ преобладали энтеровирусы - 64% случаев (n=65). Парвовирус В19 явился причиной развития СМ у 7% (n=7), вирус клещевого энцефалита - в 4% случаев (n=4). В анамнезе у 72% обследованных детей были данные о купании в открытых (море, реки, озера, пруды) или закрытых (бассейн) водоемах за 1-21 день до развития симптомов менингита. Факт присасывания клеща в анамнезе у 6 % детей, из них менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита, развился в 50 % случаев (у 3-х из 6 детей). Отрицательные результаты исследования ЦСЖ методами ПЦР и ИФА были получены у 25% (n=26 человек) – этим детям был поставлен диагноз СМ неуточненной этиологии по совокупности эпидемиологических данных, типичной клинической картины заболевания и данных анализа ЦСЖ. На основании анализа гендерной структуры выявлено преобладание мальчиков, как среди школьников - 65% (n=35), так и среди подростков – 62,5% (n=30). Установлено, что в период 2013 – 2015гг. в зависимости от времени года частота СМ варьировала, пик заболеваемости регистрировался с июля по октябрь месяцы (рис.1).

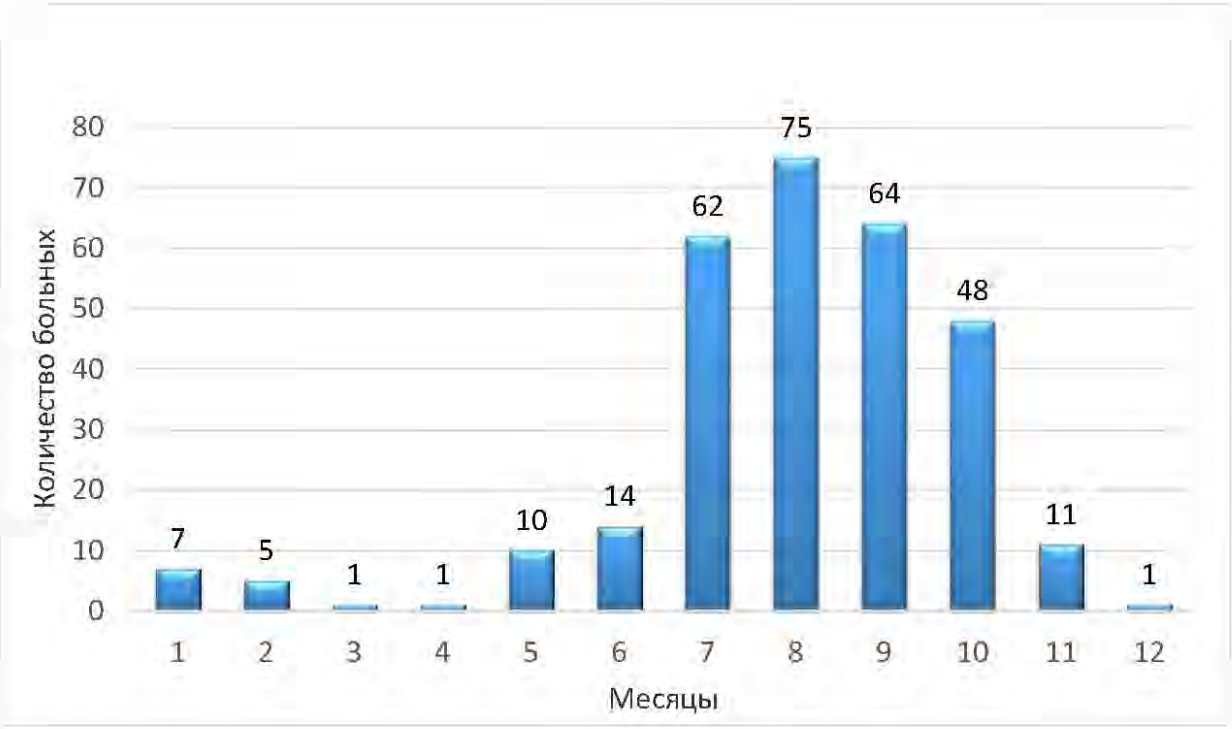


Рисунок 1. Частота СМ у детей в зависимости от времени года (данные ФГБУ НИИДИ ФМБА России за 2013-2015 гг.)

На основании проведенного исследования установлено, что у детей с СМ имели различные варианты развития заболевания, отличающиеся по характеру начала и последовательности развития основных симптомов болезни. В 63 % случаев имело место одноволновое течение, которое характеризовалось острым началом, лихорадкой до 38-39° С, головной болью в лобно-височных областях, повторной рвотой, тошнотой, вялостью. У 3 % детей (2 ребенка с ЭВМ и 1 – с СМ неуточненной этиологии) головная боль и общемозговая симптоматика отмечались на фоне нормальной температуры тела. Одноволновое течение СМ встречалось у 60 % детей с ЭВМ (n=39), у детей с менингитом, вызванным парвовирусом В19 (n=7), у детей с менингитом, обусловленным вирусом клещевого энцефалита в 50% случаев (n=2), и у 62 % детей (n=16) с менингитом неуточненной этиологии. В 37% случаев имело место двухволновое течение, которое характеризовалось появлением первой волны заболевания в виде повышения температуры тела до 37,2 – 39,5°С в течение 1-3 дней, катаральными симптомами верхних дыхательных путей и /или мышечными болями в ногах,

болями в животе, мелкопятнистой сыпью по всему телу. Головная боль отсутствовала или была выражена умеренно. Период апирексии составил от 3 до 7 суток. Начало второй волны характеризовалось новым подъемом температуры тела до 38 - 39°С, которая сохранялась в течение 3 – 5 дней, выраженной общемозговой симптоматикой в виде головной боли, тошноты, повторной рвоты, светобоязни, вялости, сонливости. Двухволновый характер развития заболевания был типичен для ЭВМ (25 % случаев), менингеальной формы клещевого энцефалита (в 50% случаев), а также выявлялся у 38 % детей СМ неуточненной этиологии (Табл.4).

Таблица 4. Характеристика серозных менингитов у детей по характеру течения в зависимости от этиологии (n=102)

Этиология СМ	ЭВИ		Парвовирус В19		ВКЭ		НЭ		ИТОГО	
Характер течения	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1 волновое	39	60	7	100	2	50	16	62	64	63
2 волновое	26	40	-	-	2	50	10	38	38	37
ИТОГО	65		7		4		26		102	100

При анализе особенностей клинических проявлений у больных с СМ, установлено, что они определялись этиологией инфекционного процесса (Табл.5). В клинической картине ЭВМ в современных условиях доминировали лихорадка (98 % случаев) и синдром внутричерепной гипертензии различной степени выраженности (100% случаев). Длительность основных клинических симптомов составила: лихорадка – 3,6±0,12 дня, рвота 1,6±0,03 дня, головная боль 5,6±1,1 дней, светобоязнь – 1,1±0,02 дня, вялость 4,8±0,25 дня. Менингеальный синдром продолжался 8,7±1,2 дня, был выражен умеренно, чаще определялись ригидность затылочных мышц (в 77% случаев) и симптом Кернига (в 34% случаев), у 23% детей менингеальные симптомы отсутствовали.

Умеренно выраженный катаральный синдром в виде ринофарингита в начале заболевания наблюдался в 43 % случаев (n=28). Сочетание менингита с другими проявлениями ЭВИ инфекции (экзантема энантема, боли в животе, миалгический синдром) отмечались в 17 % случаев (n=11). Экзантема в виде полиморфной пятнистой, пятнисто-папулезной сыпи в остром периоде заболевания выявлена у 4 детей с ЭВМ (6% случаев), энантема на мягком небе и герпангина - у 6 детей (9 %). Мышечные боли в ногах и спине встречались у 4 детей (6% случаев ЭВМ), в 5% случаев схваткообразные боли в животе.

Таблица 5. Длительность основных клинических симптомов в зависимости от этиологии серозного менингита у детей (n=102)

Длительность основных клинических симптомов, сут.	Этиология СМ						
	ЭВИ, n=65		Парвовирус В19, n=7		ВКЭ, n=4	НЭ, n=26	
	8-12 лет, n=35	13-18 лет, n=30	8-12 лет, n=3	13-18 лет, n=4	8-18 лет, n=4	8-12 лет n=13	13-18 лет, n=13
Лихорадка	3,8±0,11	3,5±0,13	2,2±0,11*	2,0±0,09*	4,2± 0,24	3,9±0,21	3,7±0,22
Головная боль	5,9±0,42	5,6±0,41	3,9±0,15*	3,7±0,13*	8,4± 1,15#	4,8±0,17	4,6±0,15
Вялость	4,9±0,36	4,7±0,33	2,6±0,12*	2,4±0,11*	4,1± 0,16#	3,7±0,12	3,5±0,14
Рвота	1,8±0,06	1,5±0,06	0,9±0,05*	0,8±0,04*	2,5± 0,15#	2,3±0,16	2,0±0,15
Менингеал. синдром	8,8±0,51	8,4±0,52	5,8±0,26*	5,5±0,28*	10,2±0,2	8,5±0,48	8,3±0,44

* достоверность различий при $p < 0,05$ в сравнении с СМ другой этиологии

$p \leq 0,05$ достоверность различий при $p < 0,05$ в сравнении с СМ другой этиологии

В ходе анализа особенностей клинических проявлений СМ в зависимости от этиологии установлено, что СМ, вызванный парвовирусом В19, характеризовался доброкачественным течением, минимальной длительностью основных клинических симптомов менингита: лихорадка 2,1±0,18 дня, рвота 0,8±0,05 дня, головная боль 3,8±0,25 дня, вялость 2,5±0,14 дня, менингеальный синдром 5,6±0,33 дня. В 28,5% случаев (n=2) СМ, вызванный парвовирусом В19, сочетался с пятнисто-папулёзной сыпью на туловище и конечностях, которая сохранялась в течение 6,3±0,68 дней.

При СМ, обусловленных вирусом клещевого энцефалита (n=4), факт присасывания клеща в анамнезе был лишь в 50% случаев. Менингеальная форма клещевого энцефалита характеризовалась более длительным сохранением лихорадки (5,2±0,24 дня) и общемозговой симптоматики: головной боли 8,4±1,15 дня, рвоты 2,5±0,15 дня, вялости 4,1±0,16 дня. Длительность менингеального синдрома составила 10,2±0,2 дня.

При оценке клинических проявлений СМ неуточненной этиологии выявлено, что в 38% случаев имело место двухволновое течение заболевания. Длительность основных клинических симптомов достоверно не отличалась от СМ энтеровирусной этиологии. В 12 % случаев (3 ребенка) СМ неуточненной этиологии сочетался с выраженным миалгическим синдромом.

Длительность основных клинических симптомов СМ в двух возрастных группах детей не имела достоверных отличий.

Различные варианты течения и длительность основных клинических симптомов в зависимости от этиологии СМ у детей можно иллюстрировать следующими клиническими примерами.

Пример 1. Больной Д., 9 лет, ИБ №4507 Находился в клинике НИИДИ с 12.09.2014г. по 30.09.2014г. с основным диагнозом: Энтеровирусный менингит, средней степени тяжести. Поступил на 2-е сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, острый ринофарингит. Менингит? Из анамнеза болезни: мальчик спортсмен, профессионально занимается плаваньем, последний раз посещал бассейн 06.09.2014г. Заболел 10.09.2014г. - появилась головная боль, температура тела повысилась до 38,2С, небольшая заложенность носа. 11.09.2014г. – лихорадил до 38,5° С, головная боль сохранялась, плохо купировалась НПВС, вялость. В ночь с 11.09.2014 на 12.09.2014г. рвота 2 раза, сильная головная боль, слабость. По скорой помощи ребенок доставлен в клинику НИИДИ 12.09.14г. Анамнез жизни: от 1-й беременности, 1-х родов. Родился в срок, масса тела при рождении: 3550 гр., длина тела - 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Перенесенные заболевания – ОРИ, ветряная оспа в 6 лет. Привит по возрасту. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, лихорадит до 39°С, вялый, рвота 1 раз. Жалобы на сильную головную боль, светобоязнь, тошноту. Соматический статус – кожа чистая, носовое дыхание умеренно затрудненно, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек. Лимфатические узлы не

увеличены, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 106 в 1 мин., ЧД- 22 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, АД 115/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц – положительно, симптом Кернига, верхний и нижний Брудзинского – отрицательные). Проведена диагностическая люмбальная пункция (12.09.14г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, плеоцитоз 168 кл/мкл (нейтрофилы- 10%, мононуклеаров – 90%), белок – 0,46 г/л. В ликворе методом ПЦР РНК ЭВИ положительно. В клиническом анализе крови (12.09.14г.) лейкоцитоз - $15,1x10^9$/л, без сдвига лейкоцитарной формулы, СОЭ – 18 мм/ч. Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 2 суток, противовирусные, антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Длительность основных клинических симптомов составила: лихорадка - 2 дня, головная боль - 5 дней, рвота - 1 день, вялость – 3 дня, менингеальный синдром – 6 дней. К моменту выписки из стационара (18 день болезни) – ликвор санирован, цитоз (4 кл/мкл, мононуклеарный), белок – 0,23 г/л. Мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, представленный клинический случай энтеровирусного менингита демонстрирует одноволновое гладкое течение менингита, который манифестировал острым началом, с преобладанием общемозговых симптомов и умеренно выраженным менингеальным синдромом. Своевременная диагностика (на 2-е сутки от начала заболевания) и ранняя этиологическая расшифровка СМ, способствовали назначению адекватной терапии, что оптимизировало течение и способствовало выздоровлению на 20 сутки от начала заболевания.

Пример 2. Больная А., 11 лет, ИБ № 5108. Находилась в клинике НИИДИ с 08.07.2014г. по 25.07.2014г. с основным диагнозом: Серозный менингит, парвовирусной этиологии, средней степени тяжести. Поступила на 3-и сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, острый фарингит. Аллергическая сыпь. Менингит? Из анамнеза болезни: заболела 05.07.2014г. - появилась головная боль, температура тела не повышалась. 06.07.14г. – повышение температуры тела до 38,3° С, головная боль сохранялась, аппетит снижен. 07.07.2014г. сильная головная боль, температура тела до 38 °С, на туловище и конечностях пятнисто-папулёзная сыпь, до 2 см в диаметре, без склонности к слиянию слегка зудящая. По скорой помощи ребенок доставлен в клинику НИИДИ 08.07.2014г. Анамнез жизни: от 3-й беременности, 3-х родов. Родилась в срок, масса тела при рождении: 3420 гр, длина- 49 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Перенесенные заболевания – ОРИ, ветряная оспа в 4 года. Привита по возрасту. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, лихорадит до 37,3°С, катаральных проявлений нет. Жалобы на головную боль,

тошноту, сыпь. Соматический статус – на коже преимущественно рук и ног пятнисто-папулезная сыпь, единичные элементы на животе и спине, слизистые чистые. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 94 в 1 мин., ЧД- 20 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 110/65 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига – положительно, верхний и нижний симптомы Брудзинского – отрицательные). Проведена диагностическая люмбальная пункция (08.07.2014г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, плеоцитоз 65 кл/мкл (нейтрофилы- 12%, мононуклеаров – 88%), белок – 0,33 г/л. В ликворе методом ПЦР ДНК Парвовирус В 19 положительно. В клиническом анализе крови (08.07.2014г.) лейкоцитоз - $12,2x10^9$/л, СОЭ – 15 мм/ч. Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 1 суток, противовирусные, антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Длительность основных клинических симптомов составила: лихорадка - 2 дня, головная боль - 4 дня, рвота - 0 день, вялость – 2 дня, сыпь – 5 дней, менингеальный синдром – 5 дней. К моменту выписки из стационара (20 день болезни) – ликвор санирован, цитоз (2 кл/мкл, мононуклеарный), белок – 0,21 г/л. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, представленный клинический случай СМ указывает на то, что в современных условиях СМ может быть вызван Парвовирусом В19. Особенности клинического проявления СМ, вызванного парвовирусом В19, являются: острое начало с преобладанием общемозговых симптомов, появление пятнисто-папулезной сыпи на 3 сутки от начала заболевания, умеренно выраженные ликворологические изменения и быстрая нормализация клинического состояния и лабораторных показателей. Раннее применение противовирусной терапии, с назначением препаратов рекомбинантного интерферона, в сочетании с антиоксидантной и ноотропной терапией, способствовали благоприятному течению СМ, с полной санацией ликвора на 20 сутки от начала заболевания.

Благодаря исследованию ЦСЖ у больных с СМ установлено, что в остром периоде СМ изменения в ЦСЖ характеризовались лимфоцитарным плеоцитозом, в среднем до 295,3±53,1 клетки в 1 мкл, нормальным или умеренно повышенным уровнем белка до 0,48±0,18 г/л. Анализ ликворологических изменений при СМ в зависимости от этиологии заболевания позволил выявить специфические особенности. Так, установлено, что СМ, вызванный парвовирусом В19, отличался наличием в остром периоде заболевания лимфоцитарного плеоцитоза до 158,2 ±

26,5 клеток в 1 мкл и полной санацией ликвора в периоде ранней реконвалесценции в 100% случаев. Состав ЦСЖ в остром периоде СМ, обусловленного ВКЭ, характеризовался смешанным плеоцитозом до 343,7±40,4 клеток в 1 мкл (Табл.6).

Таблица 6. Сравнительный анализ цереброспинальной жидкости при серозных менингитах у детей в зависимости от этиологии (n=102), M ± δ

Этиология СМ	Ликворологические показатели			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	Цитоз (кл/мкл)	Белок (г/л)	Цитоз (кл/мкл)	Белок (г/л)
ЭВИ, n=65	224,3 ±36,2	0,48±0,05	23,4 ± 6,5	0,33±0,07
Парвовирус В19, n=7	158,2±26,5*	0,41± 0,07	8,3± 1,6*	0,31± 0,03
КВЭ, n=4	343,7±40,4	0,56±0,08	45,3 ± 9,2	0,36 ± 0,06
НЭ, n=26	306,4±36,7	0,44±0,07	26,2 ±4,8	0,32±0,08

* достоверность, p≤0,05 - отличие СМ, вызванных парвовирусом В19 от СМ другой этиологии

В периоде ранней реконвалесценции наблюдалась нормализация уровня белка в ЦСЖ у всех больных. Незначительный плеоцитоз до 23,4 ± 6,5 клеток в 1 мкл сохранялся при ЭВМ, неуточненной этиологии – до 26,2 ±4,8 клеток в 1 мкл и при СМ, вызванным ВКЭ – до 45,3 ± 9,2 клеток в 1 мкл, что свидетельствовало о текущем серозном воспалении мозговых оболочек.

Клинико-неврологический мониторинг в периоде ранней реконвалесценции позволил установить, что у 75 % детей (n=66) отмечались различные проявления церебрастенического синдрома (Табл. 7), 25% обследуемых жалоб не предъявляли.

Таблица 7. Характеристика церебрастенического синдрома у детей с серозными менингитами в периоде реконвалесценции (n=66)

Церебрастенические симптомы	Период заболевания			
	Ранней реконвалесценции		Поздней реконвалесценции	
	n	%	n	%
Головная боль	60	91	26	40
Головокружение	57	86	23	35
Эмоциональная неустойчивость	56	85	40	60
Быстрая утомляемость	53	80	33	50
Повышенная раздражительность	45	68	25	38
Нарушение сна	43	65	12	18
Апатия, адинамия	25	38	14	21
Плаксивость	21	32	10	15

Благодаря изучению церебрастенической симптоматики у детей в периоде ранней реконвалесценции выявлено, что дети чаще предъявляли жалобы на головную боль (91%), эмоциональную неустойчивость (85% детей), быструю утомляемость (80%). В периоде поздней реконвалесценции церебрастеническая симптоматика сохранялась в 43%случаев (n=28) и проявлялась в основном в виде эмоциональной неустойчивости (60%) и быстрой утомляемости (50%).

Таким образом, в этиологической структуре СМ у детей в современных условиях подтверждена ведущая роль энтеровирусов (до 64 %), в 7% случаев диагностирован парвовирус В19, у 4% детей - вирус клещевого энцефалита. Выявлено, что в остром периоде заболевания у детей 8-18 лет в клинической картине преобладала общемозговая симптоматика. Длительность основных клинических симптомов и ликворологические показатели зависели от этиологии СМ. Вирус клещевого энцефалита обусловливал максимальную длительность общемозговых (головная боль 8,4±1,15 дня, рвота 2,5±0,15 дня) и менингеальных (10,2±0,2 дня) синдромов и характеризовался смешанным плеоцитозом до 343,7±40,4 клеток в 1 мкл. Для СМ, вызванного парвовирусом В19 была характерна минимальная продолжительность общемозговых (головная боль 3,8±0,25 дня, рвота 0,8±0,05 дня) менингеальных (5,6±0,33 дня) синдромов и

наличие в остром периоде заболевания лимфоцитарного плеоцитоза до 158,2 ± 26,5 клеток в 1 мкл. Установлено, что, несмотря на относительно благоприятное течение острого периода заболевания, в периоде ранней реконвалесценции у 75% детей отмечалось развитие церебрастенической симптоматики, что потребовало тщательного клинико-неврологического и нейрофизиологического мониторинга в периоде поздней реконвалесценции.

3.2 Биоэлектрическая активность головного мозга при серозных менингитах у детей в разные периоды заболевания

В ходе исследования функционального состояния ЦНС у 102 детей с СМ по данным электроэнцефалографического исследования установлено наличие диффузных нарушений БЭА головного мозга без очаговых проявлений в коре больших полушарий.

В остром периоде заболевания изменения фоновой ритмики и реакций на афферентные стимулы выявлены в 88% случаев. Эти изменения проявлялись в нарушении регулярности и модулированности альфа-ритма, снижении амплитуды фоновой активности на 15- 30 мкВ, увеличении индекса медленно-волновой активности, преимущественно тета диапазона в передних отделах мозга и уменьшение представленности в этих областях бета–ритма. При действии световых раздражителей реакция десинхронизации (депрессии) основного ритма была снижена на 20%.

Таблица 8. Частотно-амплитудная характеристика альфа-ритма в остром периоде серозного менингита у детей (n=102)

Возраст больных СМ	Характеристики альфа-ритма							
	Частота, Гц				Амплитуда, мкВ			
	8-9		10-12		40 -55		60-70	
	n	%	n	%	n	%	n	%
8 – 12 лет, n=54	24	44	30	56	22	41	32	59

13 – 18 лет, n=48	20*	42	28*	58	21*	44	27*	56

* – достоверность различий между двумя возрастными группами - p>0,05

Анализ распределения частотных диапазонов альфа-ритма в остром периоде СМ в 43% случаев (у 44 детей) выявил сдвиг ведущей частоты в сторону более низких частот (8-9 Гц). Установлено, что достоверные отличия по частотно-амплитудным характеристикам альфа-ритма в двух возрастных группах детей 8-12 лет и 13-18 лет отсутствуют, что, вероятно связано с завершенностью основных онтогенетических процессов формирования альфа-ритма к возрасту 8 лет (Табл.8).

Таблица 9. Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у детей разных возрастных групп в остром периоде серозного менингита (n=102), M ± δ

Показатели БЭА	БЭА головного мозга в разные возрастные периоды		Средние значения показателей БЭА
	8 – 12 лет, n=54	13 – 18 лет, n=48	
Амплитуда α-ритма, мкВ	49,7±8,3	52,6±11,3	49,9±8,4
α-индекс, %	68,5±9,7	71,9±6,4	69,8±7,3*
Амплитуда β-ритма, мкВ	38,4±5,7	37,5±4,5	38,2±4,7*
β-индекс, %	11,2±2,8	13,4±3,6	12,6±2,7*
Амплитуда θ-ритма, мкВ	64,4±6,2	66,5±8,1	65,6±7,8*
θ-индекс, %	18,6±4,1	17,8±5,2	18,2±5,1*

* p <0,05 – статистически достоверные данные

На основании анализа БЭА головного мозга у детей в остром периоде СМ установлено, что ЭЭГ спектр в 30 % случаев был смещен в сторону тета-диапазона, низкочастотный (13-15 Гц), высокоамплитудный бета-ритм, регистрировался у 38 детей (37% случаев). Частота выявления бета и тета ритмов на ЭЭГ-граммах в двух возрастных группах детей 8-12 лет и 13-18 лет достоверно

не отличалась (Табл.9). Появление медленноволновой активности в виде групповых тета-волн, комплексов острой-медленной волны в центральных, теменных и теменно-затылочных отделах, отражает усиление синхронизирующих влияний, поступающих в кору из нижележащих отделов мозга, в частности из таламических ядер. Усиление влияний тормозной неспецифической системы может приводить к смещению активационного уровня коры и падению работоспособности. Низкочастотный, высокоамплитудный бета-ритм является признаком менее грубого поражения диэнцефальной области, чем «замедление» альфа-ритма и появление тета-волн (Болдырева Г.Н. 2000).

Таблица 10. Характеристика изменений биоэлектрической активности головного мозга у детей в различные периоды течения серозного менингита (n=102)

Характеристика ЭЭГ	Период СМ							
	Острый				Поздней реконвалесценции			
	8-12 лет		13-18 лет		8-12 лет		13-18 лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Диффузная медленноволновая активность (θ-ритм)	18	26	13	21	11*	15	7*	8
Острые волны в теменно –затылочных отделах	11	20	10	21	5*	9	2*	4
Комплекс редуцированная острая-медленная волна в затылочных областях	8	15	8	17	4*	7	5*	10
Низкочастотный бета-ритм	22	41	16	33	18	33	12	25

* $p < 0,05$ – статистически достоверные отличия между показателями ЭЭГ в остром периоде и периоде реконвалесценции

О компенсаторных возможностях ЦНС можно судить по ЭЭГ-исследованиям в динамике. В периоде поздней реконвалесценции ЭЭГ детей с СМ характеризовались негрубой асимметрией доминирующего альфа-ритма

(ИДА=68-71%), θ-ритм с индексом активности более 15% регистрировался у 9 больных (9% обследованных), низкочастотный бета-ритм в 30% случаев (Табл.10).

Таким образом, по результатам визуального анализа электроэнцефалограмм установлено, что ЭЭГ детей в остром периоде СМ в 30% случаев характеризовалась появлением на фоне доминирующего альфа-ритма, медленноволновой активности (индекс θ-ритма ≥15%), а также субдоминирующего бета-ритма (индекс β-ритма ≥13%), различных частот, что, вероятно, отражает угнетение функционального состояния нервных элементов коры больших полушарий и является признаком активации диэнцефальных структур. Отсутствие или отрицательная динамика локальных или диффузных сдвигов ЭЭГ у 9% больных в периоде поздней реконвалесценции свидетельствует о низких функциональных возможностях головного мозга.

3.3 Характеристика корковых сенсорных и моторных зон головного мозга при серозных менингитах у детей

Благодаря изучению функциональной активности головного мозга с использованием ТКМС у 50 больных с СМ и у 25 детей группы контроля установлено снижение функциональной активности двигательных нейронов коры головного мозга. Однако грубых нарушений проведения по кортико-спинальному тракту выявлено не было. В остром периоде СМ у детей показатели амплитуды корковых ВМО были снижены (Табл.11) и составили с верхних конечностей (m. Abductor pollicis brevis) - 1,9±0,35 мВ и с нижних конечностей (m. Abductor Hallucis) - 0,9±0,08 мВ, по сравнению с группой контроля 3,1±0,77 мВ и 1,4±0,35 мВ соответственно ($p<0,05$).

Таблица 11. Показатели амплитуды вызванных моторных ответов у пациентов с серозными менингитами и группы контроля (n=75), M ± δ

Группа	Амплитуда корковых вызванных моторных ответов (ВМОк)

	ВМОк с m. APB dex., мВ	ВМОк с m. APB sin., мВ	ВМОк с m. AH dex., мВ	ВМОк с m. AH sin., мВ
СМ (n=50)	1,98±0,23*	1,64±0,21*	1,01±0,17*	0,88±0,11*
Контроль (n=25)	3,2±0,63	2,8±0,45	1,58±0,36	1,2±0,37

* – достоверность различий между группами p<0,05

ВМОк с m. APB. – корковый вызванный моторный ответ с m. Abductor pollicis brevis, ВМОк с m. AH – вызванный моторный ответ кортикальный с m.Abductor Hallucis.

Латентность ВМО была большей на 2–3 мс у детей группы СМ по сравнению с группой контроля, однако выявленные отличия не были достоверными (Табл.12).

Таблица 12. Показатели латентности вызванных моторных ответов у пациентов с серозными менингитами и группы контроля (n=75), M ± δ

Группа	Латентность корковых вызванных моторных ответов (ВМОк)			
	ВМОк с m. APB dex., мс	ВМОк с m. APB sin., мс	ВМОк с m. AH dex., мс	ВМОк с m. AH sin., мс
СМ (n=50)	21,12±1,14	20,06±1,02	37,77±2,62	38,15±2,56
Контроль (n=25)	20,86±1,11	20,7±1,05	35,47±2,18	35,57±2,12

* – достоверность различий между группами p>0,05

В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе СМ наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению времени центрального моторного проведения (ВЦМП) и большей асимметрии ВЦМП между сторонами при регистрации с нижних конечностей. Однако достоверных отличий между группами при оценке усредненных значений выявлено не было (Табл.13).

Таблица 13. Показатели времени центрального моторного проведения у пациентов с серозными менингитами и группой контроля (n=75), M ± δ

Группы	ВЦМП с m. APB dex., мс	ВЦМП с m. APB sin., мс	ВЦМП с m. AH dex., мс	ВЦМП с m. AH sin., мс
СМ (n=50)	9,7±0,87	8,9±0,71*	17,1±1,16	17,5±1,11
Контроль (n=25)	8,9±0,75	9,2±0,79	16,2±1,03	15,8±1,02

* – достоверность различий между группами p>0,05

На основании сравнения порогов ВМО у детей в остром периоде СМ, установлена тенденция к преимущественному снижению возбудимости моторной коры в области вертекса, что прослеживается при оценке порога возбудимости моторной коры: 89,4±9,7% в группе СМ против 78,8±8,6% в группе контроля. Полученные различия в группах находились на пограничном уровне статистической значимости p=0,052.

Параметры ТКМС (амплитуда, латентность, ВЦМП, порог ВМО) не зависели от возраста, пола и этиологии серозного менингита.

При анализе каждого отдельного случая по показателям формы, латентности и амплитуды ВМО, ВЦМП выявлено, что в группе СМ дисперсность корковых ВМО наблюдалась в 52% случаев (26 из 50), в группе контроля – в 40% случаев (n=10). Снижение амплитуды корковых ВМО с верхних конечностей ниже 2 мВ наблюдалось в группе контроля в 28% случаев (n=7), в группе СМ – в 70% случаев (n=35), (p<0,05); с нижних конечностей ниже 1 мВ в группе контроля в 48% случаев (n=12), в группе СМ – в 66% случаев (n=33). Удлинение латентности корковых ВМО более 40 мс с нижних конечностей в группе контроля имело место у 1 ребенка (4% случаев), в группе СМ – в 20% случаев (n=10). ВЦМП с нижних конечностей превышала 20 мс в группе СМ в 18% случаев (n=9), в группе контроля ни в одном случае. Асимметрия ВЦМП более 2 мс зарегистрирована в 3 случаях в группе СМ (6%), в группе контроля – ни в одном случае.

Порог возникновения ВМО был повышен более 90% у детей группы контроля в 50% случаев (n=13) и в 70% случаев - в группе СМ (n=35). На

основании проведенного исследования установлено, что в группе СМ по сравнению с группой контроля регистрировалось выраженное снижение амплитуд ВМО, повышение порога ВМО выше 90%, удлинение латентности корковых ВМО с нижних конечностей. Дисперсность ВМО в группах контроля и СМ была сравнимой.

Для определения того, являются ли выявленные изменения органическими либо функциональными, было проведено контрольное исследование состояния центральных моторных путей в периоде реконвалесценции, через 6 месяцев после клинического выздоровления. Полученные результаты обследования оценивались в зависимости от клинического исхода СМ у детей: 1) полное выздоровление; 2) выздоровление с функциональными нарушениями (Табл.14).

Таблица 14. Показатели латентности корковых вызванных моторных ответов у пациентов с полным выздоровлением и выздоровлением с функциональными нарушениями через 6 месяцев после выписки из стационара (n=75), M ± δ

Группа	Латентность корковых вызванных моторных ответов (ВМОк)			
	ВМОк с m. APB dex., мс	ВМОк с m. APB sin., мс	ВМОк с m. AH dex., мс	ВМОк с m. AH sin., мс
СМ полное выздоровление (n=13)	21,12±1,22	20,06±1,17	37,75±1,58	38,54±1,61
СМ с функциональными нарушениями (n=37)	20,74±1,08	20,17±1,19	37,8±1,69	37,74±1,64
Контроль (n=25)	20,86±1,11	20,7±1,05	35,47±2,18	35,57±2,12

* – достоверность различий между группами p>0,05

Анализ основных усредненных параметров ТКМС (латентности и ВЦМП) при повторном исследовании достоверных отличий от группы контроля не выявил, что свидетельствует об отсутствии поражения проводящих путей кортико-цервикального и кортико-люмбального трактов (Табл.15).

Таблица 15. Показатели времени центрального моторного проведения у пациентов с полным выздоровлением и выздоровлением с функциональными нарушениями через 6 месяцев после выписки из стационара (n=75), M ± δ

Группы	ВЦМП с m. APB dex., мс	ВЦМП с m. APB sin., мс	ВЦМП с m. AH dex., мс	ВЦМП с m. AH sin., мс
СМ полное выздоровление (n=13)	9,82±0,74	9,05±0,71	17,1±1,11	17,51±1,09
СМ с функциональными нарушениями (n=37)	9,29±0,72	8,32±0,64	16,9±1,02	16,9±1,08

* – достоверность различий между группами p>0,05

Оценивая в динамике показатели амплитуды корковых ВМО было установлено, что в группе СМ с изначально более выраженным снижением амплитуды корковых ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ, в периоде поздней реконвалесценции восстановление до нормы отмечалось лишь в 30% случаев, а в группе СМ с амплитудой корковых ВМО с нижних конечностей выше 1,1 мВ до 68 % случаев (Табл.16). Амплитуда ВМО характеризует количество вовлекаемых в стимуляцию мотонейронов и является одним из важнейших нейрофизиологических параметров. Падение амплитуды ВМО в группе СМ, вероятнее всего, обусловлено снижением возбудимости корковых мотонейронов, что особенно выражено в группе детей СМ с функциональными нарушениями.

Таблица 16. Показатели амплитуд вызванных моторных ответов у пациентов с СМ в динамике (n=75), M ± δ

Группа		Амплитуда корковых вызванных моторных ответов			
		ВМОк с m. APB dex., мВ	ВМОк с m. APB sin., мВ	ВМОк с m. AH dex., мВ	ВМОк с m. AH sin., мВ
Острый	СМ с полным выздоровлением	2,45±0,52	1,99±0,34	1,31±0,49	1,21±0,27

	(n=13)				
	СМ с функциональными нарушениями (n=37)	0,87±0,06	1,05±0,12	0,41±0,05 *	0,28±0,02 *
Период поздней реконвалесценции	СМ с полным выздоровлением (n=13)	3,79±0,55	3,49±0,61	1,54±0,43	1,31±0,31
	СМ с функциональными нарушениями (n=37)	1,21±0,16	1,38±0,22	0,74±0,07	0,63±0,06
Контроль (n=25)		3,2±0,63	2,8±0,45	1,58±0,36	1,2±0,37

* – достоверность различий между группами $p<0,01$

Изучение ССВП, проводилось у 40 больных с СМ и у 25 детей группы контроля, сопоставимых по полу и возрасту, без неврологической патологии. При стимуляции срединного нерва слева с регистрацией коротколатентных ССВП отчетливых признаков нарушения проведения по путям общей чувствительности у больных СМ по сравнению с группой контроля, как в остром периоде заболевания, так и в периоде поздней реконвалесценции выявлено не было.

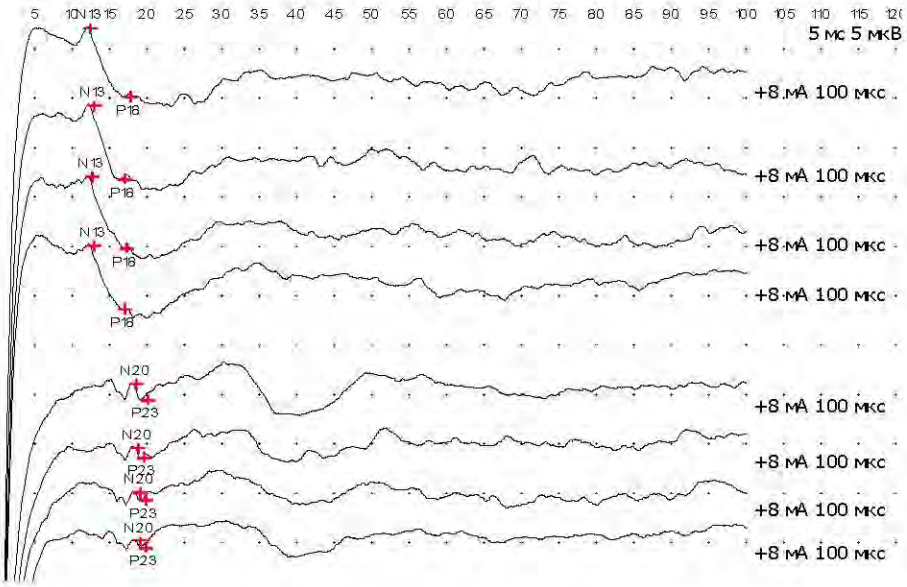


Рисунок 2. Соматосенсорные вызванные потенциалы на стимуляцию срединного нерва слева

На основании характеристики ССВП у детей с СМ и группы контроля не установлено достоверных различий по основным параметрам возбудимости сенсорной коры (латентность основных компонентов (P18, N20), амплитуда коркового компонента N20, центральное время проведения – межпиковый интервал (N13-N20), что свидетельствует о достаточной функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации (Табл.17, 18). Центральное время проведения (ВЦП) не превышало 5,8 мс.

Таблица 17. Характеристика соматосенсорных вызванных потенциалов у детей с серозным менингитом и детей группы контроля в разных возрастных группах (n=65), M ± δ

Показатели ССВП	Возрастные группы			
	СМ, n=40		Контроль, n=25	
	8-12 лет, n=18	13-18 лет, n=22	8-12 лет, n=12	13-18 лет, n=13
Межпиковый интервал N13-N20 (ВЦСП), мс	5,2±0,6*	5,5±0,57*	5,6±0,53	5,7±0,44

Амплитуда N13-P18, мкВ	4,3 ± 0,51*	3,8±0,32*	3,9±0,27	3,6±0,35
Амплитуда N20-P23, мкВ	5,6±0,59*	6,2±0,71*	4,8±0,49	5,8±0,56

* – достоверность различий между группами p >0,05

Таблица 18. Характеристика показателей латентности соматосенсорных вызванных потенциалов у детей с серозным менингитом и группы контроля (n=65), M ± δ

Показатель	Компонент	Группы детей			
		СМ, n=40		Контроль, n=25	
		8-12лет, n=18	13-18лет,n=22	8-12 лет, n=12	13-18 лет, n=13
Латентный период, мс	N13	12,4±2,7	12,9±2,5	12,8±2,3	13,2±2,4
	P18	17,3±3,8	18,2±3,6	18,6±3,4	19,1±3,5
	N20	19,2±4,1	19,8±4,2	19,4±3,9	20,6±4,2
	P23	21,4±4,2	22,6±4,4	22,8±4,5	23,2±4,8

Достоверность различий между группами p >0,05

Для выявления нейронов с патологически сниженной возбудимостью, исследовались ССВП на стимуляцию срединного нерва при различной частоте стимуляции (2 Гц, 4 Гц, 6Гц, 8 Гц). Установлено, что при увеличении частоты стимуляции с 2 до 8 Гц у 22% обследуемых детей в остром периоде СМ происходит снижение амплитуд коркового ответа на 40 – 50% (N20-P23=3,9±0,47 мкВ), что свидетельствует о снижении функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга (Табл.19).

Таблица 19. Характеристика показателей амплитуд коркового ответа соматосенсорных вызванных потенциалов при различной частоте стимуляции срединного нерва у детей в остром периоде СМ, (n=40), M ± δ

Показатели амплитуд коркового ответа ССВП	Обычная стимуляция срединного нерва слева		Высокочастотная стимуляция срединного нерва слева	
	8-12 лет, n=18	13-18 лет, n=22	8-12 лет, n=18	13-18 лет, n=22
Амплитуда N13-P18,	4,3 ± 0,51	3,8±0,32	3,9±0,45	3,4±0,37

мкВ				
Амплитуда N20-P23, мкВ	5,6±0,59	6,2±0,71	4,1±0,38*	3,8±0,42*

* – достоверность различий между группами р <0,05

При повторном исследовании в периоде поздней реконвалесценции отмечалось полное восстановление амплитуд коркового ответа на высокочастотную стимуляцию.

Разное состояние функциональной активности ЦНС у детей с СМ можно иллюстрировать следующими клиническими примерами.

Пример 3. Больной П., 15 лет, ИБ № 1569. Находился в клинике НИИДИ с 01.10.2014г. по 18.10.2014г. с основным диагнозом: Энтеровирусный менингит, средней степени тяжести. Поступил на 3-и сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, острый ринофарингит, синусит? Из анамнеза болезни: в течение 1 недели насморк, без повышения температуры тела. 29.09.2014г. – температура тела повысилась до 38,6°С, заложенность носа, умеренное слизистое отделяемое. 30.09.2014г. – лихорадил до 39° С, головная боль, сохранялась заложенность носа, однократно рвота. 01.10.2014 сильная головная боль, лихорадка до 39°С, плохо снижается на нурофен, повторная рвота, слабость. По скорой помощи ребенок доставлен в клинику НИИДИ 01.10.2014г. Анамнез жизни: от 2-й беременности, 2-х родов. Родился в срок, масса тела при рождении: 3700 гр, длина- 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Перенесенные заболевания – ОРИ, ветряная оспа в 5 лет, краснуха в 11 лет. Привит по возрасту. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, лихорадит до 38,2°С, вялый. Жалобы на сильную головную боль, преимущественно в лобной области, слабость. Соматический статус – кожа чистая, носовое дыхание умеренно затрудненно, из носа слизистое отделяемое, гиперемия задней стенки глотки, миндалин и небных дужек, налетов нет. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 100 в 1 мин., ЧД- 22 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 118/70 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц – положительно, симптом Кернига, верхний и нижний Брудзинского – отрицательные). Осмотрен ЛОР-врачом, проведен рентген придаточных пазух носа – синусит исключен, диагноз - острый ринофарингит. Проведена диагностическая люмбальная пункция (01.10.2014г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, плеоцитоз 220 кл/мкл (нейтрофилы- 28%, мононуклеаров – 72%), белок – 0,51 г/л. В ликворе методом ПЦР РНК ЭВИ положительно. В клиническом анализе крови (01.10.2014г.) лейкоцитоз - $16,8x10^9$/л,

нейтрофиллез, лимфопения, СОЭ – 22 мм/ч. Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 2 суток, противовирусные, антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Длительность основных клинических симптомов составила: лихорадка - 4 дня, головная боль - 7 дней, рвота - 2 дня, вялость – 5 дней, менингеальный синдром – 7 дней. ЭЭГ (05.10.2014) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 69%, субдоминирующий тета ритм 12%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с дисфункцией диэнцефальных структур. ССВП (07.10.2014г.) - По данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции снижение функциональной активности на 20%. ТКМС (10.10.2014г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 2,3мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН- 1, 4 мВ). К моменту выписки из стационара (18 день болезни) – ликвор санирован, цитоз - 3 кл/мкл, мононуклеарный, белок – 0,3 г/л. Мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. При катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев мальчик предъявлял жалобы на головную боль различной интенсивности, чаще на последних уроках в школе. ЭЭГ (17.12.2014) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 70%, субдоминирующий тета ритм 10%. Легкие диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга.

ССВП (17.12.2014) - По данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции снижение функциональной активности не отмечается. ТКМС (16.03.2015г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 3,0мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН- 1, 9 мВ).

Таким образом, представленный клинический пример подтверждает роль нейрофизиологических методов исследования в диагностике нарушений функциональной активности головного мозга при СМ. Данные полученные при исследовании ЭЭГ, ССВП и ТКМС в остром периоде заболевания, свидетельствуют об отсутствии грубых нарушений

функциональной активности корковых сенсорных и моторных зон головного мозга. Адекватная терапия в остром периоде заболевания и активное диспансерное наблюдение, включающее как медикаментозную терапию, так и комплексное нейрофизиологическое обследование, способствовали благоприятному исходу заболевания с полным восстановлением нейрофизиологических показателей до возрастных норм в периоде поздней реконвалесценции.

Пример 4. Больная Н., 14 лет, ИБ 4654. Находилась в клинике НИИДИ с 08.08.2013г. по 28.08.2013г. с основным диагнозом: Серозный менингит, неуточненной этиологии, средней степени тяжести. Поступила на 2-е сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, острый фарингит. Менингит? Из анамнеза болезни: заболела 06.08.2013г. – слабость, головная боль, температура тела не повышалась. 07.08.2013г. – повышение температуры тела до 38,5° С, головная боль усилилась, рвота 2 раза, аппетит снижен. 08.08.2013г. сохранялась сильная головная боль, лихорадка до 38,2 °С, рвота 1 раз, вялость, сонливость. По скорой помощи ребенок доставлен в клинику НИИДИ 08.08.2013г. Анамнез жизни: от 1-й беременности, 1-х родов. Родилась в срок, масса тела при рождении: 3580 гр, длина- 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Перенесенные заболевания – ОРИ. Привита по возрасту. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, лихорадит до 38,3°С, катаральных проявлений нет. Жалобы на головную боль, тошноту. Соматический статус – кожа и слизистые чистые. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 98 в 1 мин., ЧД- 20 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 115/75 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского – положительные). Проведена диагностическая люмбальная пункция (08.08.2013г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, плеоцитоз 110 кл/мкл (нейтрофилы- 20%, мононуклеаров – 80%), белок – 0,38 г/л. В клиническом анализе крови (08.08.2013г.) лейкоцитоз - $12{,}8 \times 10^9$/л, СОЭ – 17 мм/ч. Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 2 суток, противовирусные, антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Длительность основных клинических симптомов составила: лихорадка - 3 дня, головная боль - 7 дней, рвота - 2 дня, вялость – 4 дня, менингеальный синдром – 6 дней. ЭЭГ (14.08.2013) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 68%, субдоминирующий тета ритм с индексом 22%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с дисфункцией диэнцефальных структур. ССВП (13.08.2013г.) - По данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность

нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции снижение функциональной активности на 50%. ТКМС (18.08.2013г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 1,6 мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН- 0,8 мВ). К моменту выписки из стационара (22 день болезни) – остаточный плеоцитоз - 14 кл/мкл, мононуклеарный, белок – 0,41 г/л. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии. При катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев девочка предъявляла жалобы на головную боль различной интенсивности, вялость, сонливость, снижение успеваемости в школе. ЭЭГ (28.09.2013) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 70%, субдоминирующий тета ритм 20%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. ССВП (28.09.2013) - По данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции снижение функциональной активности не отмечается. ТКМС (27.11.2013г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 2,1мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН- 1, 6 мВ).

Таким образом, в представленном клиническом примере показана важная диагностическая роль нейрофизиологических методов исследования в оценке выраженности функциональных нарушений головного мозга при СМ. Несмотря на умеренно выраженные клинические симптомы заболевания и ликворологические изменения, выявление в остром периоде СМ, индекса медленноволновой активности θ-ритма > 15%, снижение функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации > 40%, снижение возбудимости мотонейронов коры (амплитуда ВМОк. с m. АРВ <2,0мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН<1,1мВ), свидетельствует о неблагоприятном течении СМ, с отсутствием нормализации нейрофизиологических показателей в периоде поздней реконвалесценции.

Таким образом, в остром периоде СМ у детей в 70% случаев наблюдается диффузное снижение функциональной активности мотонейронов головного мозга (снижение амплитуды корковых ВМО с верхних конечностей - 1,9±0,35 мВ, с нижних конечностей - 0,9±0,08 мВ), которые сохраняются у 22% детей в периоде

поздней реконвалесценции. Полученные данные являются обоснованием для применения метода ТКМС в мониторинге восстановительных процессов мотонейронов коры головного мозга в периоде поздней реконвалесценции при СМ у детей. Благодаря использованию различной частоты стимуляции срединного нерва при проведении ССВП у детей с СМ, в остром периоде заболевания выявлено снижение функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации в 22% случаев.

3.4 Особенности когнитивных нарушений при серозных менингитах у детей

Психологическое тестирование проведено у 30 пациентов с СМ и 25 детей группы контроля (ОРИ с менингеальными явлениями) в остром периоде заболевания и периоде поздней реконвалесценции.

На основании проведенного нейропсихологического тестирования выявлены изменения когнитивных функций у детей с СМ, характеризующие качество аналитико-синтетических процессов: концентрация, распределение, устойчивость внимания, состояние кратковременной и оперативной памяти и установили ряд закономерностей в их динамике. Этиология СМ не влияла на выраженность когнитивных нарушений у детей.

В остром периоде СМ изучение кратковременной и оперативной памяти, с помощью методики А.Р. Лурия «Запоминание 10 слов» у детей группы СМ с полным выздоровлением не выявило достоверных различий в динамике запоминания слов в пяти попытках по сравнению с группой контроля (Табл.20). В группе детей, СМ с функциональными нарушениями, количество слов в каждом воспроизведении было достоверно ниже по сравнению с группой контроля, что является показателем ухудшения памяти, в основе которого лежит истощаемость внимания.

Таблица 20. Показатели кратковременной памяти в остром периоде СМ по результатам теста «10 слов» в группах детей с серозным менингитом и контрольной группы (n=55), M±σ

Воспроизведение 10 слов	Количество воспроизведенных слов		
	СМ с полным выздоровлением (n=8)	СМ с функциональными нарушениями (n=22)	Контроль (n=25)
1	4,9±1,36	4,1±1,21*	5,6±0,52
2	6,7±1,41	5,4±1,33*	7,2±0,57
3	7,5±1,54	6,6±1,42*	8,3±0,61
4	8,1±1,36	7,5±1,37*	8,6±1,11
5	8,5±1,44	7,8±1,57*	9,1±0,88
ч/з 60 мин	8,4±1,27	7,3±1,46*	8,8±1,17
Среднее по 5 пробам	8,2±1,58	6,26±1,56*#	8,7±0,93

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p<0,05$)

– статистически значимые отличия от группы детей СМ с полным выздоровлением ($p<0,05$)

Существенные межгрупповые отличия для характеристик кратковременной памяти испытуемых были зарегистрированы при попытке вспомнить 10 слов, спустя час с момента тестирования и для среднего количества слов, которые дети воспроизводили в пяти пробах (Табл.19). В группе детей с функциональными нарушениями была значительно ниже возможность воспроизвести все слова через час - 6,26±1,56 слов, по сравнению и с группой контроля - 8,7±0,93 слов, и с группой детей с полным выздоровлением - 8,2±1,58 слов ($p<0,05$), что свидетельствует о сужении объема запоминания и является признаком нарушения динамических процессов памяти.

При анализе динамики запоминания слов в каждом конкретном случае, выявлено, что для детей группы СМ с функциональными нарушениями характерна истощаемость психических процессов, о чем свидетельствуют следующие показатели. В 27% случаев (6 человек) «кривая запоминания» носила зигзагообразный характер – признак неустойчивости внимания, его колебания, у 9% обследуемых (2 ребенка) при последних повторах количество правильно

воспроизведенных слов не увеличивалось – признак эмоциональной вялости, утомляемости испытуемых. (рис.3 А, Б). При этом большинство детей 86% (n=19) из группы СМ с функциональными нарушениями называли дополнительные слова («лишние слова»), которых не было в предложенном перечне, но которые были им созвучны, что свидетельствует о нарушении внимания и способности сосредоточиться. Среди детей с полным выздоровлением, с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивалось до максимума, «лишних» слов не было (Рис.3).

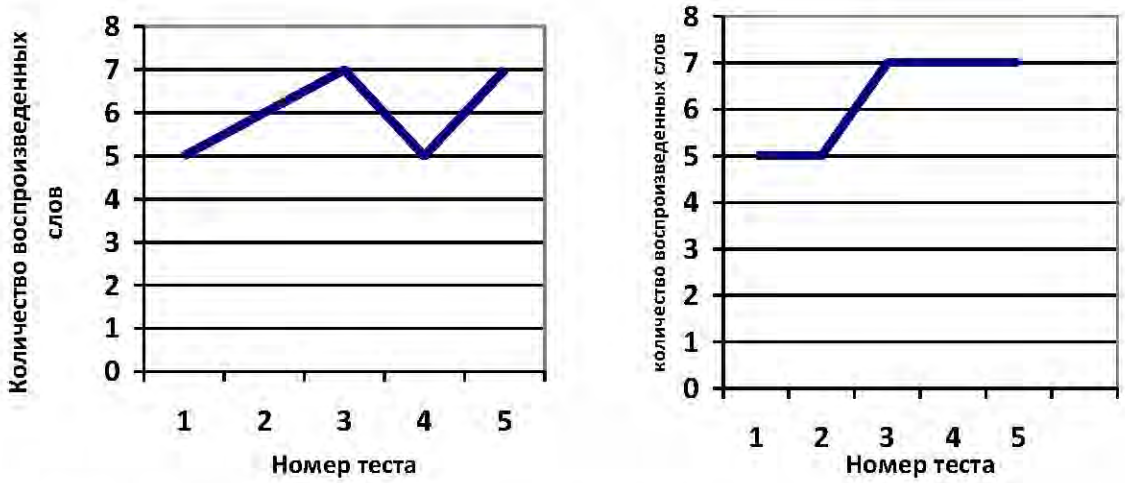


Рис.3. А. Пример «кривой запоминания» в виде плато ребенка из группы СМ с функциональными нарушениями. Б. Пример зигзагообразной «кривой запоминания» ребенка из группы СМ с функциональными нарушениями

Снижение объема оперативной памяти в остром периоде СМ выявлено также по результатам теста «оперативная память» у 67 % больных (n=20). У детей группы контроля число правильно найденных сумм составило 30±5,8, у детей с СМ 24±3,7. Установлены достоверные различия в общем балле по результатам теста между больными СМ и контрольной группой ($p < 0,05$). Нарушения оперативной памяти в остром периоде СМ по данным теста «оперативная память» были характерны как для детей группы СМ с полным выздоровлением, так и для детей группы СМ с функциональными нарушениями, достоверных различий между этими двумя группами детей установлено не было (Табл.21).

Таблица 21. Показатели оперативной памяти у детей с СМ и контрольной группы по данным теста «оперативная память», (n=55), M±σ

Период заболевания	Число правильно найденных сумм		
	СМ с полным выздоровлением (n=8)	СМ с функциональными нарушениями (n=22)	Контроль (n=25)
Острый период	24,9±5,3	23,1±6,13*	30±5,8
Период поздней реконвалесценции	31,4±5,7	27,6±5,2*	

* – достоверность различий при p<0,05 в сравнении с группой контроля

В периоде поздней реконвалесценции показатели теста «оперативная память» в группе детей СМ с полным выздоровлением достигали показателей детей контрольной группы и соответствовали возрастной норме. В группе детей с функциональными нарушениями у 32% (n=7) результаты теста «оперативная память» были достоверно ниже, чем в группе контроля у здоровых сверстников.

При анализе выраженности мнестических нарушений в остром периоде СМ выявлено снижение показателей кратковременной памяти в 87% (n=26), оперативной – в 67% (n=20) случаев, в основе которого лежит истощаемость внимания, снижение способности сосредоточится и повышенная утомляемость. Изменения показателей кратковременной памяти сохранялись у 37% детей, а оперативной памяти у 30% детей в периоде поздней реконвалесценции.

Благодаря оценке внимания с использованием таблиц Шульте установлено, что уровень внимания детей с СМ находился в пределах референсных значений, время, затраченное на одну таблицу, не превышало 50 секунд и не отличалось от контрольной группы (Табл.22).

Таблица 22. Показатели произвольного внимания у детей с серозным менингитом и группы контроля по данным методики Шульте в остром периоде СМ (n=55), M±σ

Параметры произвольного внимания	Группы детей		
	СМ с полным выздоровлением (n=8)	СМ с функциональными нарушениями (n=22)	Контроль (n=25)
Эффективность работы, с	38,9±7,32	40,1±6,13*	35,6±6,08
Врабатываемость, у.е.	0,98±0,19	1,0±0,18*	0,93±0,17

* – достоверность различий при p>0,05 в сравнении с группой контроля.

Анализ полученных результатов по методике Шульте показал, что среднегрупповые значения эффективности работы у детей с СМ достоверно не отличались от контрольной группы (p>0,05) и соответствовали возрастной норме.

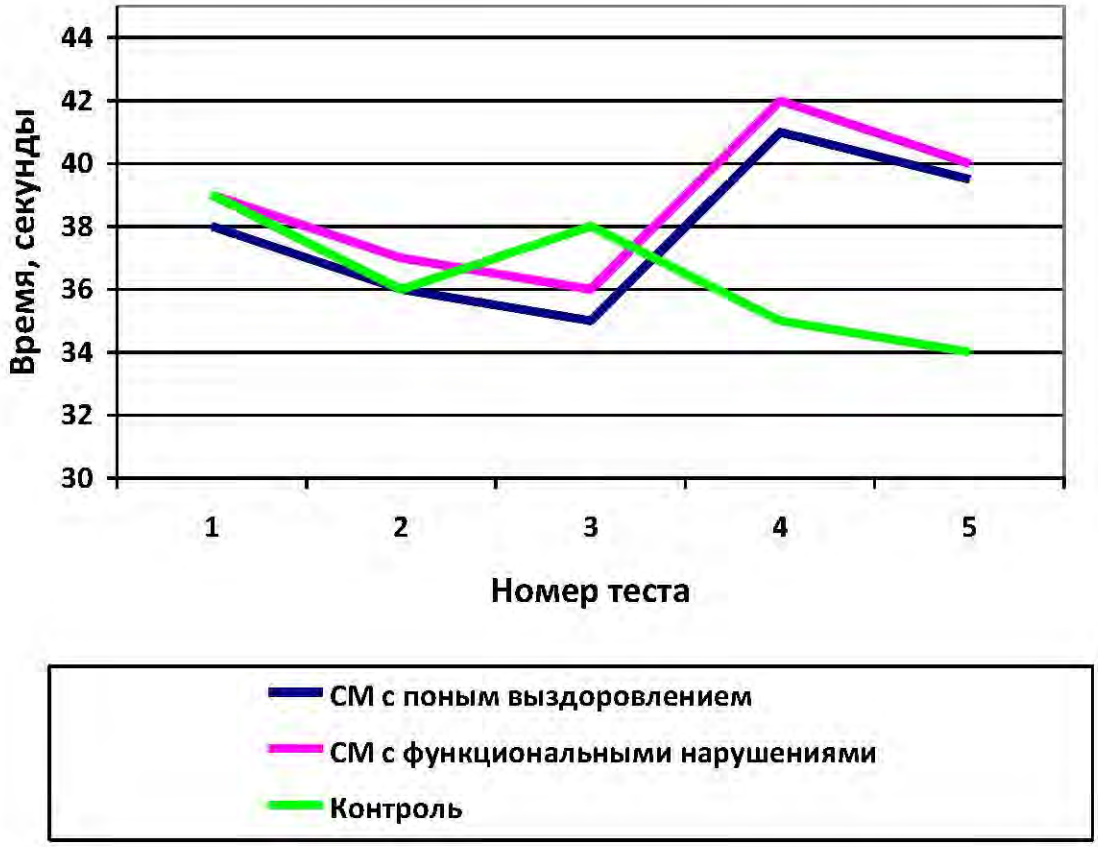
Таблица 23. Показатель эффективности работы у детей по данным таблиц Шульте в остром периоде СМ (n=50)

Группы детей	Эффективность работы (средний показатель из пяти тестов Шульте)					
	Высокий темп (до 30 сек.)		Средний (31 - 40 сек.)		Ниже среднего (41 - 50 сек.)	
	n	%	n	%	n	%
СМ с полным выздоровлением (n=8)	1	12,5	6	75	1	12,5
СМ с функциональными нарушениями (n=22)	4	18	7	32*	10	50*
Контроль (n=20)	4	20	15	75	1	5

* – достоверность при p <0,05 в сравнении с группой контроля

При анализе эффективности работы в каждом конкретном случае отмечено, что в группе детей СМ с функциональными нарушениями достоверно

меньшее число пациентов со средним (нормальным) показателем внимания по сравнению с контрольной группой и группой СМ с полным выздоровлением (Табл. 23). По данным, полученным с помощью таблиц Шульте, была построена «кривая истощаемости» для обеих групп детей, которая, как известно, отражает устойчивость внимания и работоспособность в динамике (Рис.4).



.

Рисунок 4. Характеристика «Кривой истощаемости» у обследованных детей в остром периоде СМ по данным таблиц Шульте

У детей из группы контроля отмечена неравномерность психического темпа поиска чисел, но, в целом, его увеличение к последним таблицам, что свидетельствует о хорошей работоспособности и отсутствии утомляемости. У детей с СМ было выявлено увеличение времени, которое тратилось на отыскивание чисел к 4-й и 5-й таблице, что свидетельствует о постепенном истощении внимания.

Оценивая тест Шульте в периоде поздней реконвалесценции отмечено улучшение выполнения теста в обеих группах детей после перенесенного СМ, темп выполнения задания стал носить более равномерный характер, что характеризует уменьшение истощаемости умственных процессов (Рис. 5).

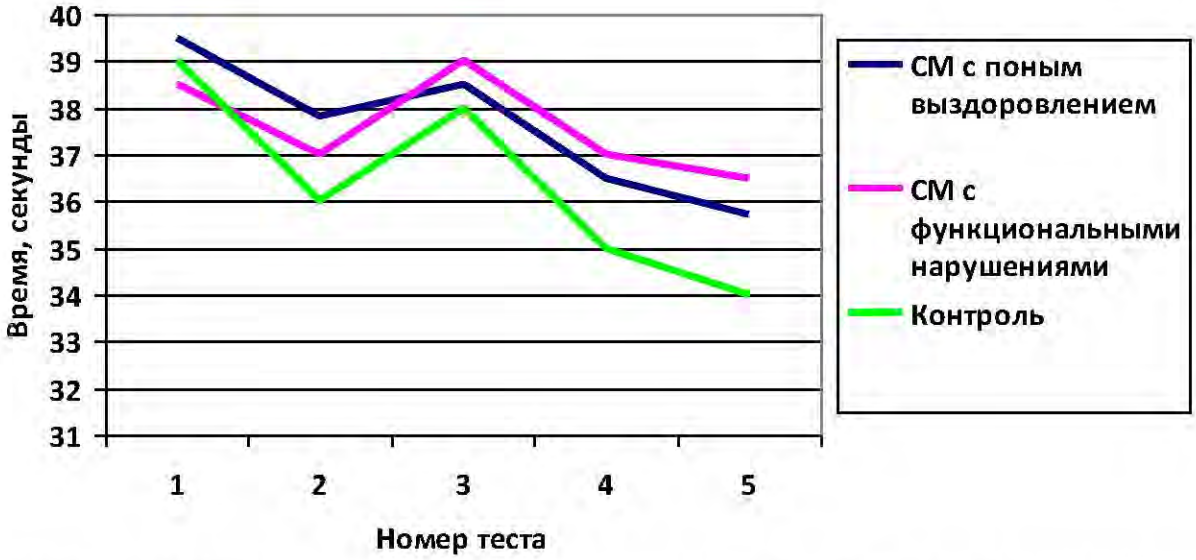


Рисунок 5. «Кривая истощаемости» по данным таблиц Шульте в периоде поздней реконвалесценции

На основании анализа полученных данных по таблицам Шульте установлено снижение внимания и работоспособности у 68% детей в остром периоде СМ. Более выраженные изменения были характерны для детей группы СМ с функциональными нарушениями. В периоде поздней реконвалесценции интегральные показатели, характеризующие внимание и работоспособность у детей с СМ, достигали значений контрольной группы.

Показатели корректурной пробы Бурдона у детей в остром периоде СМ свидетельствуют о снижении продуктивности и точности внимания в 90% случаев (n=27). Дети с СМ за равное время тестирования просматривали достоверно меньшее количество знаков ($p<0,05$) по сравнению с детьми из группы контроля, при этом совершая больше ошибок (Табл.24). Отклонение показателей точности и продуктивности выполнения задания, свидетельствует о снижении концентрации,

устойчивости, объема и распределения внимания, быстрой утомляемости, что отражается на общей работоспособности.

Таблица 24. Показатели произвольного внимания у детей в остром периоде серозного менингита по данным корректурной пробы Бурдона (n=55), M±σ

Параметры произвольного внимания	Группы обследованных детей		
	СМ с полным выздоровлением (n=8)	СМ с функциональными нарушениями (n=22)	Контроль (n=25)
Продуктивность внимания (кол-во знаков за 5 минут)	603,07±104,78 *	655,22±115,21 *	830,2±121,8
Точность внимания (%)	81,25±10,42 *	86,13±11,07 *	94,9±3,21

* – достоверность различий при $p<0,05$ в сравнении с группой контроля.

При выполнении пробы Бурдона 87% детей начинали делать много ошибок не через 5-10 минут, как дети контрольной группы, а уже через 2-3 минуты, а 45% детей вообще отказались выполнить тест до конца, что свидетельствует о быстрой истощаемости внимания, не способности концентрироваться на выполнении задания и утомляемости детей.

В периоде поздней реконвалесценции основные показатели продуктивности и точности внимания, по данным корректурной пробы Бурдона, были достоверно выше, чем в остром периоде заболевания ($p<0,05$), однако у 43 % детей (n=13) не достигали возрастной нормы. В большей степени продуктивность и точность внимания были изменены у реконвалесцентов СМ с функциональными нарушениями (Табл.25).

Таблица 25. Показатели произвольного внимания у детей с серозным менингитом в периоде поздней реконвалесценции по данным корректурной пробы Бурдона, (n=55), M±σ

Параметры	Группы обследованных детей

произвольного внимания	СМ с полным выздоровлением (n=8)	СМ с функциональными нарушениями (n=22)	Контроль (n=20)
Продуктивность внимания (кол-во знаков)	783,7±112,61 *	715,3±108,12 *	830,2±121,8
Точность внимания (%)	92,6±4,55 *	90,26±9,04 *	94,9±3,21

* – достоверность различий при p>0,05 в сравнении с группой контроля.

При анализе возможных взаимосвязей когнитивных дисфункций с полом, возрастом, этиологией заболевания таковых выявлено не было.

Таким образом, на основании проведенного комплексного нейропсихологического обследования в остром периоде СМ выявлены когнитивные нарушения в виде снижения концентрации, устойчивости, и переключаемости внимания у 90% детей, кратковременной и оперативной памяти у 87% и 67% детей соответственно. В периоде поздней реконвалесценции показатели внимания оставались ниже возрастной нормы у 43% детей с СМ, кратковременной и оперативной памяти у 37% и 30% детей соответственно. Наиболее выраженными были нарушения концентрации, истощаемости и распределение внимания, чем изменения памяти.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС ПРИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

4.1. Характеристика цитокинов цереброспинальной жидкости при серозных менингитах у детей в зависимости от этиологии заболевания

На основании определения содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 102 больных с СМ проведен анализ содержания цитокинов в ЦНС в динамике заболевания.

Таблица 26. Характеристика содержания цитокинов в цереброспинальной жидкости детей с СМ различной этиологии в остром периоде заболевания (n-102), M±σ

Этиология СМ	Концентрация цитокинов в ЦСЖ (пг/мл)				
	ИЛ-8	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН-а	ИФН-γ
Энтеровирус, n=65	153,1±38,8#	5,7±0,7	35,6±7,2	11,8±3,5	62,4±9,3#
Парвовирус В19, n=7	90,6±10,3*#	4,8±0,5	15,5±4,7*	7,1±2,2	60,3±9,2#
ВКЭ, n=4	145,2±37,3#	6,3±0,5	25,5±5,7	6,6±1,8	88,2±12,1#
НЭ, n=26	265,7±44,2#	5,8±0,6	28,3±6,8	4,5±0,3	81,3±11,2#
Всего, n=102	163,5±36,7#	5,1±0,5	25,7±6,5	7,1±3,9	72,5±9,8#
Контроль	0-50	0-50	0-50	0-50	0-10

* p <0,05– статистически достоверные отличия между группами

# p <0,01– статистически достоверные отличия от группы контроля

В ходе проведенного исследования установлено, что в остром периоде СМ в 75% случаев (n=76) наблюдалось повышение уровня ИЛ-8 в ЦСЖ в 2 и более раза, составляя в среднем 163,5±36,7 пг/мл. Содержание в ЦСЖ ИФН-γ в 68% случаев (n=69) в 5 и более раз превышала нормативные показатели и в среднем составила 72,5±9,8 пг/мл. Наиболее выраженная продукция ИФН-γ наблюдалась при СМ, вызванным вирусом клещевого энцефалита до 88,2±12,1 пг/мл и СМ неуточненной этиологии до 81,3±11,2 пг/мл. Средние значения

противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ (ИЛ-4 и ИЛ-10) не выходили за границы референсных значений. Уровень ИЛ-4 в ЦСЖ оставался в пределах возрастной нормы у всех больных в остром периоде СМ. Концентрация ИЛ-10 в ЦСЖ у 27,5 % детей (n=28) в остром периоде СМ была выше верхней границы референсных значений и составила в среднем 133,3±35,7 пг/мл, из них 82% детей (n=23) поступили в стационар на 3 – 5 сутки заболевания. Интратекальная продукция ИФН-а в остром периоде СМ не превышала 43 пг/мл, что ниже верхней границы референсных значений. В 15% случаев ИФН-а в ЦСЖ детей в остром периоде СМ не определялся (Табл.26).

Благодаря исследованию цитокинового статуса в динамике СМ, у 92% детей отмечено достоверное снижение содержания ИЛ-8 в ЦСЖ в периоде ранней реконвалесценции. В 40% случаев ИЛ-8 в ЦСЖ детей с СМ, не определялся, что совпадало с положительной клинико-лабораторной динамикой менингита. В то же время, у 8 % детей уровень ИЛ-8 оставался в 1,5 раза выше верхней границы референсных значений (78,2 ±10,2 пг/мл). Содержание ИФН-γ в ЦСЖ детей с СМ в периоде ранней реконвалесценции у 78% не достигало нормальных значений. В 62% случаев содержание ИФН-γ в ЦСЖ было выше верхней границы референсных значений в 5-10 раз, что свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе цитокиновой системы в ЦСЖ у детей, больных СМ, даже в период клинической реконвалесценции.

В результате анализа полученных данных, установлено, что содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в периоде ранней реконвалесценции были ниже верхней границы референсных значений. Повышенное содержание ИЛ-10 в остром периоде заболевания до 133±35,7 пг/мл у 27,5 % детей (n=28) при повторном исследовании в периоде ранней реконвалесценции снизилось до нормальных значений. В периоде ранней реконвалесценции ИФН-а в ЦСЖ был обнаружен у 22% больных с СМ, его содержание варьировало от 1 до 10 пг/мл, что значительно меньше верхней границы референсных значений (Табл. 27).

Таблица 27. Характеристика содержания цитокинов в цереброспинальной жидкости детей с СМ различной этиологии в периоде ранней реконвалесценции (n=102), M±σ

Этиология серозного менингита	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИФН-а, пг/мл	ИФН-γ, пг/мл
ЭВИ, n=65	28,7±5,8	3,2±0,7	3,25±0,6	1,1±0,2	56,8±8,7
Парвовирус В19, n=7	6,2±1,4	0,8±0,1*	4,3±0,8	0,5±0,1*	36,2±6,1
ВКЭ, n=4	32,6±10,3	2,8±0,5	5,5±1,1	1,6±0,3	62,3±12,2
НЭ, n=26	21,7±6,2	2,7±0,4	3,5±0,7	1,4±0,2	58,3±9,8
СМ, n=102	19,6±9,6	2,4±0,6	4,4±1,5	1,2±0,2	53,5±7,6

Таким образом, на основании анализа цитокинового профиля установлено, что в остром периоде СМ у детей имеет место интратекальный дисбаланс в виде повышения содержания ИЛ-8 до 163,25±36,7 пг/мл и ИНФ-γ до 72,5±9,8 пг/мл. Выявлено, что степень интратекального дисбаланса зависит от этиологии СМ, максимальные концентрации ИНФ-γ были при СМ, вызванным вирусом клещевого энцефалита (88,2±12,1 пг/мл) и СМ неуточненной этиологии (81,3±11,2 пг/мл), ИЛ-8- при СМ неуточненной этиологии (265,7±44,2 пг/мл). Отсутствие нормализации показателей ИФН-γ в ЦСЖ детей с СМ в периоде ранней реконвалесценции (53,5±7,6 пг/мл), свидетельствует о сохраняющемся интратекальном дисбалансе в системе цитокинов.

4.2 Характеристика состояния корковых сенсорных и моторных зон головного мозга при серозных менингитах у детей в зависимости от степени интратекального воспаления

Благодаря оценке проводимости по двигательным и чувствительным проводникам в остром периоде СМ у 102 детей, выявлено снижение

функциональной активности мотонейронов и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации, о чем свидетельствуют показатели амплитуды корковых ВМО (по данным ТКМС) и амплитуды коркового пика N20-P23 (по данным ССВП), (Табл.28).

Таблица 28. Показатели амплитуд ТКМС и ССВП у детей в остром периоде серозного менингита (n=65), M ± δ

Группы детей	ТКМС, амплитуда корковых ВМО, мВ		ССВП, амплитуда коркового пика N20-P23, мкВ	
	с m. APB, мВ	с m. AH, мВ	Частота стимуляции 2Гц	Частота стимуляции 8Гц
СМ, n=40	1,9 ±0,35*	0,9 ±0,08*	5,5±1,6	4,1±1,4*
Контроль, n=25	3,1±0,77	1,4±0,35	6,5±1,8	6,2±1,6

* – достоверность различий при p <0,05 в сравнении с группой контроля

Благодаря проведенному исследованию установлено наличие корреляционных связей между показателями функционального состояния корковых сенсорных и моторных зон головного мозга и степенью интратекального воспаления (Табл.29). В остром периоде СМ содержание ИЛ-8 в ЦСЖ достоверно (p<0,05) коррелируют с показателями амплитуд корковых ВМО (по данным ТКМС) и коркового пика N20-P23 (по данным ССВП, на высокочастотную стимуляцию) - связь обратная, сильная, достоверная корреляционная (r= -0,86 и r= -0,74 соответственно).

Таблица 29. Характеристика корреляционной связи между степенью плеоцитоза, содержанием цитокинов в ЦСЖ и показателями ТКМС и ССВП в острый период серозных менингитов у детей (n=40)

Нейрофизиологические показатели	Коэффициент корреляции между концентрациями цитокинов в ЦСЖ и показателями ТКМС и ССВП					
	ИЛ-8	ИФН-γ	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН-а	плеоцитоз
Амплитуда с m. APB, мВ	-0,84	-	-	-	-	0,58

Амплитуда ВМОк. с m. АН, мВ	-0,86	-	-	-	-	0,61
Порог ВМО, %	-	-	-	-	-	-
Амплитуда коркового пика N20-P23, при частоте стимуляции 8 Гц, мкВ	-0,74	-	-	-	-	0,53

Не было установлено корреляции между содержанием интерферонов, противовоспалительных цитокинов и показателями ТКМС и ССВП. Степень плеоциоза не влияла на состояние функциональной активности нейронов головного мозга. Проведение ТКМС у детей в остром периоде СМ позволило выявить повышение порога возбудимости ВМО до 89,4±9,7%, против 78,8±8,6% в группе контроля, что также свидетельствовало о снижении функциональной активности мотонейронов головного мозга. Однако наличие корреляционной связи между порогом ВМО и содержанием цитокинов в ЦСЖ не получено.

На основании изучения исходов СМ у детей дана характеристика основных нейрофизиологических показателей и содержания провоспалительных цитокинов в ЦСЖ (Табл.30).

Таблица 30. Характеристика исходов серозных менингитов у детей в зависимости от показателей функционального состояния нейронов коры головного мозга и уровня цитокинов в ЦСЖ (n=40), M ± δ

Показатели	Период заболевания	СМ с полным выздоровлением, n=13	СМ с функциональными нарушениями, n=37
Амплитуда ВМОк. с m. АРВ, мВ	Период ранней реконвалесценции	2,22± 0,21	0,92± 0,07*
	Период поздней	3,69± 0,38	1,63± 0,17*

	реконвалесценции		
Амплитуда ВМОк. с m. АН, мВ	Период ранней реконвалесценции	1,25± 0,18	0,36±0,03*
	Период поздней реконвалесценции	1,42± 0,22	0,68± 0,05*
Амплитуда коркового пика N20-P23, мкВ (частота стимуляции 8 Гц)	Острый период	5,8± 0,51	3,4± 0,33*
	Период поздней реконвалесценции	6,1± 0,55	5,9± 0,48
ИЛ-8 в ЦСЖ, Пг/мл	Острый период	114,1± 31,8	172,5± 43,2
	Период ранней реконвалесценции	10,3± 2,7	16,2± 4,3
ИФН-γ в ЦСЖ, Пг/мл	Острый период	68,5± 6,3	75,2± 7,4
	Ранней реконвалесценции	51,7± 5,8	55,8± 6,1

* - достоверность различий при р <0,05

Установлено, что у детей с СМ с полным выздоровлением нейрофизиологические показатели функционального состояния корковых сенсорных и моторных зон головного мозга (амплитуда ВМОк. (с верхних конечностей - 2,22± 0,21 мВ, с нижних конечностей - 1,25± 0,18 мВ), амплитуда коркового пика (N20-P23 - 5,8± 0,51мкВ) были достоверно выше, чем у детей с СМ с функциональными нарушениями (р <0,05). Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в ЦСЖ в остром периоде заболевания, было достоверно (р <0,05) ниже (114,1± 31,8 пг/мл) у детей с СМ с полным выздоровлением, чем у детей с функциональными нарушениями (172,5± 43,2 пг/мл). Показатели ИФН-γ были повышены в обеих группах детей, достоверных различий не выявлено (р >0,05). Уровень ИЛ-8 в периоде ранней реконвалесценции соответствовал возрастной норме у всех больных группы СМ с

полным выздоровлением и у 92% детей с СМ с функциональными нарушениями. Восстановление функциональной активности мотонейронов, по данным увеличения амплитуд корковых ВМО и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации (амплитуда коркового пика N20-P23) в периоде поздней реконвалесценции, было достоверно выше у детей с СМ с полным выздоровлением ($p < 0,05$). В периоде поздней реконвалесценции у детей с СМ с полным выздоровлением средние показатели амплитуд корковых ВМО с верхних конечностей (3,69± 0,38 мВ) и нижних конечностей (1,42± 0,22 мВ), а также амплитуды коркового пика N20-P23 (6,1± 0,55 мкВ) достоверно не отличались от нормальных возрастных показателей ($p > 0,05$). У детей группы СМ с функциональными нарушениями в периоде поздней реконвалесценции средние значения амплитуд корковых ВМО с верхних конечностей (1,63± 0,17 мВ) и нижних конечностей (0,68± 0,05 мВ) не достигали возрастной нормы.

Таким образом, благодаря проведенной сравнительной характеристике состояния корковых сенсорных и моторных зон головного мозга при СМ у детей в зависимости от степени интратекального воспаления установлена прямая, сильная, достоверная ($p<0,05$) корреляционная связь между ИЛ-8 в ЦСЖ и амплитудами корковых ВМО ($r = -0,84$ и $r = -0,86$) и коркового пика N20-P23 ($r= -0,74$). Исход СМ у детей зависит от снижения функциональной активности нейронов головного мозга и степени интратекального воспаления. У детей с СМ с полным выздоровлением амплитуда ВМОк. (с верхних конечностей - 2,22± 0,21 мВ, с нижних конечностей - 1,25± 0,18 мВ, амплитуда коркового пика N20-P23 - 5,8± 0,51мкВ) были достоверно выше, чем у детей с СМ с функциональными нарушениями ($p < 0,05$).

4.3. Характеристика когнитивных нарушений при серозных менингитах у детей в зависимости от степени интратекального воспаления и состояния биоэлектрической активности головного мозга

В ходе проведенного исследования установлено наличие корреляционных связей между степенью интратекального воспаления, когнитивными показателями и индексом медленноволновой активности на ЭЭГ (Табл.31).

Таблица 31. Характеристика корреляционной связи между интратекальной концентрацией цитокинов, изменениями биоэлектрической активности головного мозга и когнитивными показателями, (n=30)

Параметры ЭЭГ и когнитивные показатели	Коэффициент корреляции между концентрациями цитокинов в ЦСЖ, когнитивными показателями и ЭЭГ		
	Плеоцитоз	ИЛ-8	ИФН-γ
Диффузная медленноволновая активность (θ- ритм >15%)	-	0,63	0,59
Низкочастотный бета-ритм	-	0,34	0,35
Кратковременная память	-0,31	-0,76	-0,73
Оперативная память	-0,33	-0,77	-0,71
Концентрация внимания	-0,33	-0,81	-0,77
Устойчивость внимания	-0,35	-0,84	-0,76
Истощаемость внимания	-0,34	-0,83	-0,74

$p < 0,05$ — достоверность различий

В остром периоде СМ выявлена прямая, средняя, достоверная корреляционная связь ($r = + 0,42 – 0,63$, $p < 0,05$) между уровнем ИЛ-8, ИФН-γ в ЦСЖ и индексом тета-ритма, низкочастотного бета-ритма на ЭЭГ. Следовательно, чем выше концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ в остром периоде СМ, тем достоверно выше показатели индекса медленноволновой активности и индекса низкочастотного бета-ритма,

увеличенной амплитуды на ЭЭГ. Установлена обратная, сильная, достоверная, корреляционная связь между содержанием ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ и когнитивными нарушениями в остром периоде СМ. Выявлена обратная, умеренная корреляционная связь между плеоцитозом и снижением показателей памяти и внимания. Корреляционной связи между плеоцитозом и изменениями на ЭЭГ у детей в остром периоде СМ не установлено.

При анализе исходов СМ у детей установлено, что дети, в ЦСЖ которых ИЛ-8 в остром периоде СМ составлял менее 100 пг/мл имели благоприятный исход с полным выздоровлением. Проведена сравнительная характеристика когнитивных показателей у детей в зависимости от уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 в ЦСЖ (Рис.6).

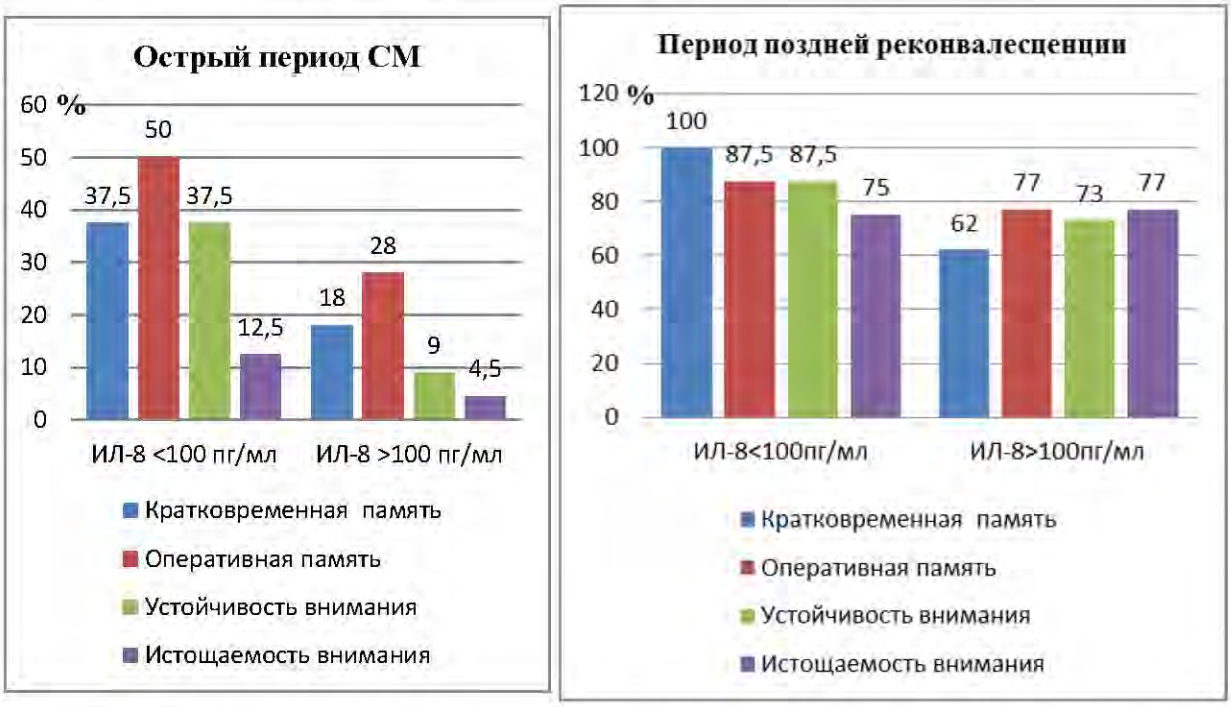


Рис. 6. Характеристика когнитивных показателей в разные периоды СМ в зависимости от степени выраженности интратекального воспаления, ($p < 0,05$)

На основании проведенного анализа выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание когнитивных нарушений у детей с содержанием ИЛ-8 в ЦСЖ>100 пг/мл. Снижение кратковременной и оперативной памяти выявлено у 62,5% и 50% детей с показателем ИЛ-8<100 пг/мл, с уровнем ИЛ-8>100 пг/мл у 82% и 72% детей соответственно. Аналогичные изменения наблюдались и в снижении

показателей устойчивости и истощаемости внимания. Повторная оценка когнитивных функций в периоде поздней реконвалесценции показала восстановление когнитивных функций у детей с содержанием ИЛ-8<100 пг/мл (кратковременной памяти у 100% детей, оперативной у 87,5%, устойчивости внимания у 87,5%, истощаемости внимания у 75% детей). У детей с содержанием ИЛ-8>100пг/мл показатели кратковременной и оперативной памяти в периоде поздней реконвалесценции соответствовали возрастной норме в 62% и 77% случаев, показатели устойчивости и истощаемости внимания в 73% и 77% случаев соответственно. У детей с содержанием ИЛ-8>100пг/мл в ЦСЖ в остром периоде СМ, отмечалось более длительное сохранение когнитивных нарушений в периоде поздней реконвалесценции.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено наличие прямой, средней, достоверной корреляционной связи ($r = + 0,63$, $r = +0,59$, $p < 0,05$) между уровнем ИЛ-8, ИФН-γ в ЦСЖ и индексом тета-ритма, на ЭЭГ, обратной, сильной, достоверной, корреляционной связи ($p<0,05$) между содержанием ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ и показателями когнитивных функций. Выявлено достоверное ($p<0,05$) преобладание когнитивных нарушений у детей с содержанием ИЛ-8 в ЦСЖ>100 пг/мл в остром периоде СМ и более длительное сохранение когнитивного дефицита в периоде поздней реконвалесценции.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ ИСХОДОВ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС

Благодаря проведенному комплексному анализу нейрофизиологических показателей у 102 детей с СМ, определены те из них, с которыми был связан высокий риск формирования функциональных нарушений. Установлено, что неблагоприятным в плане прогноза развития функциональных нарушений при СМ у детей является выявление на ЭЭГ в остром периоде заболевания диффузной медленноволновой активности, с индексом медленноволновой активности (θ-ритма) более 15%, на фоне доминирующего альфа ритма. В тоже время, выявление на ЭЭГ в остром периоде заболевания диффузной медленноволновой активности тета-ритма менее 15%, без пароксизмальной активности является благоприятным в плане прогноза течения СМ с полным выздоровлением. Выявлено, что при проведении ССВП на стимуляцию срединного нерва снижение амплитуд коркового ответа более 40% при увеличении частоты стимуляции срединного нерва с 2 до 8 Гц явилось маркером нарушенной функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга и неблагоприятным фактором в прогнозе исходов СМ. В тоже время при снижении амплитуды коркового ответа соматосенсорных нейронов на высокочастотную стимуляцию менее 30% в остром периоде заболевания, прогнозируют благоприятный исход СМ с полным выздоровлением.

Таблица 32. Характеристика исходов серозных менингитов у детей в зависимости от функционального состояния нейронов коры головного мозга и уровня цитокинов в ЦСЖ (n=40), M±σ

Показатели функциональной активности нейронов коры головного мозга и цитокинов в остром периоде СМ	Исходы СМ	
	с полным выздоровлением, (n=13)	с функциональными нарушениями, (n=27)
Амплитуда ВМОк с m. АРВ, мВ	2,22± 0,21	0,92± 0,07*

Амплитуда ВМОк с m. AH, мВ	1,25± 0,18	0,36±0,03*
Амплитуда коркового пика N20-P23, мкВ (частота стимуляции 8 Гц)	5,8± 0,51	3,4± 0,33*
ИЛ-8 в ЦСЖ, Пг/мл	100,1± 28,5	172,5± 43,2
ИФН-γ в ЦСЖ, Пг/мл	68,5± 6,3	75,2± 7,4

*p <0,05 — достоверность различий

На основании анализа параметров ТКМС установлено, что у детей с СМ прогностически значимым является показатель амплитуды корковых ВМО. Достоверно установлено, что снижение амплитуды коркового ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ в остром периоде СМ является неблагоприятным фактором и сопровождается развитием функциональных нарушений. Восстановление до возрастной нормы показателей амплитуд корковых ВМО в периоде поздней реконвалесценции происходит в 30% случаев. Вероятно, падение амплитуды ВМО обусловлено снижением возбудимости корковых мотонейронов, так как данный показатель характеризует количество вовлекаемых в стимуляцию мотонейронов. У детей с показателями амплитуды корковых ВМО с нижних конечностей >1,2 мВ, с верхних конечностей> 2,2мВ в остром периоде заболевания, прогнозируют благоприятное течение СМ с выздоровлением, восстановление до нормы показателей амплитуд корковых ВМО в периоде поздней реконвалесценции составляет 78 % случаев.

Различные варианты исходов СМ у детей в зависимости от степени выраженности интратекального дисбаланса и функциональных нарушений можно иллюстрировать следующими клиническими примерами.

Пример 5. Больная М., 14 лет. ИБ №4330. Находилась в клинике НИИДИ с 09.08.2013г. по 28.08.2013г. с основным диагнозом: Энтеровирусный менингит, средней степени тяжести. Поступила в 1-е сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, о.фарингит. Менингит? Из анамнеза болезни: девочка отдыхала в Зеленогорске, купалась в Финском заливе, последний раз 04.08.2013г. Заболела вечером 08.08.2013г. - появилась головная боль,

температуру тела не измеряли. Утром 09.08.2013г. - температура тела 38,6° С, рвота 2 раза, сильная головная боль, слабость. По скорой помощи девочка доставлена в клинику НИИДИ 09.08.2013г. Анамнез жизни: от 2-й беременности, 2-х родов. Родилась в срок, масса тела при рождении: 3300 гр, длина- 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Перенесенные заболевания – ОРИ, ветряная оспа в 5 лет. Привита по возрасту. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, лихорадит до 38,5°С, вялая. Жалобы на сильную головную боль, боль в глазах, тошноту. Соматический статус – кожа чистая, носовое дыхание затрудненно, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 110 в 1 мин., ЧД- 20 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига) положительные. Проведена диагностическая люмбальная пункция (09.08.13г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, смешанный плеоцитоз 214 кл/мкл (нейтрофилы- 22%, мононуклеаров – 78%), белок – 0,52 г/л. В ликворе методом ПЦР РНК ЭВИ положительно. Уровень ИЛ-8 в ликворе 185 пг/мл, ИФН-γ – 76 пг/мл в остром периоде заболевания (2-й день болезни), в периоде ранней реконвалесценции ИЛ-8 в ликворе 5 пг/мл, ИФН-γ – 70 пг/мл. В клиническом анализе крови (09.08.2013г.) лейкоцитоз - $13,1 \times 10^9$/л, нейтрофилез, лимфопения, СОЭ – 20 мм/ч. ЭЭГ (12.08.2013) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 68%, субдоминирующий тета ритм 18%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с дисфункцией диэнцефальных структур. Склонность к пароксизмальности в теменных и задневисочных отделах D=S. ССВП (13.08.2013) - по данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции отмечается снижение функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации (снижение амплитуды на 40%). ТКМС (18.08.2013г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Значительное снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 1,05 мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН - 0, 64 мВ). Нейропсихологическое тестирование (14.08.2013) – снижение объема кратковременной и оперативной памяти, концентрации, устойчивости, истощаемости внимания (корректурную пробу Бурдона не выполнила). Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 2 суток, противовирусные,

антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Нормализация температуры тела и купирование симптомов интоксикации произошли на 3-й день, рвота прекратилась на 2-й день от начала заболевания. Головная боль различной интенсивности сохранялась в течение 6 дней. Длительность менингеальных симптомов составила 7 дней. К моменту выписки из стационара (19 день болезни) – в ЦСЖ определялся остаточный плеоцитоз 14 кл/мкл, мононуклеарный, белок в норме, клинический анализ крови без воспалительных изменений. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии. При катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев девочка предъявляла жалобы на головную боль различной интенсивности, повышенную раздражительность, быструю утомляемость, нарушение сна, вследствие чего снизилась успеваемость ребенка в школе. ЭЭГ (27.10.2013) - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 70%, субдоминирующий тета ритм 15%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с дисфункцией диэнцефальных структур. ССВП (27.10.2013г.) -по данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная, при высокочастотной стимуляции снижение функциональной активности не отмечается. ТКМС (26.02.2014г) - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон (Амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 3,1мВ Амплитуда ВМОк. с m. АН- 1, 5 мВ). Нейропсихологическое тестирование (26.02.2014г.) – снижение объема кратковременной и оперативной памяти не выявлено. Сохраняются снижение концентрации, устойчивости, истощаемости внимания (по сравнению с нейропсихологическим тестированием от 14.08.2013г. – ребенок быстрее справляется с тестами, темп выполнения заданий носит более равномерный характер, допускает меньшее количество ошибок, однако быстро истощается при выполнении проб).

Таким образом, представленный клинический пример свидетельствует о том, что несмотря на благоприятное течение острого периода СМ, с клиническим выздоровлением на 19 день от начала заболевания, в периоде реконвалесценции развились функциональные нарушения в виде церебрастенической симптоматики, когнитивных дисфункций, снижения нейрофизиологических показателей. Критериями неблагоприятного прогноза в остром периоде СМ явились показатели ЭЭГ (индекс тета ритм >15%), ТКМС (амплитуда ВМОк. с m. АРВ <2 мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН <1,1 мВ) и ССВП (снижение амплитуды нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации на 40% при высокочастотной стимуляции).

Пример 6. Больной К., 11 лет, ИБ №2859. Находился в клинике НИИДИ с 18.05.2013г. по 04.06.2013г. с основным диагнозом: Серозный менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита, средней степени тяжести. Поступил в клинику НИИДИ в 1-е сутки от начала заболевания, с диагнозом: ОРИ, о.фарингит. Менингит? Укус клеща от 05.05.2013г. Из анамнеза болезни: укус клеща в Ленинградской области, Всеволожском районе, поместье Морозовка 05.05.2013г. в затылочную область головы справа, удален самостоятельно 05.05.2013г. Противоклещевой иммуноглобулин не вводили. На 13-й день 18.05.2013 – повышение температуры тела до 39°С, слабость, головная боль, катаральный синдром не выражен. При поступлении в клинику НИИДИ 18.05.2013г. состояние средней тяжести, лихорадит фебрильно 39,5°С, головная боль, слабость, светобоязнь. Соматический статус – кожа чистая, носовое дыхание не затрудненно, гиперемия небных дужек. Лимфатические узлы - увеличение заднешейных л/у, больше справа до 1см, безболезненны, эластичные, подвижные. ЧСС – 118 в 1 мин., ЧД- 22 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. В неврологическом статусе: сознание - ясное (ШКГ=15 баллов), зрачки D=S, фотореакция положительная, горизонтальный нистагм, движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы D=S, высокие. Брюшные рефлексы живые с двух сторон. Нарушений чувствительности нет. В позе Ромберга не устойчив. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, верхний и нижний Брудзинского) положительные. Проведена диагностическая люмбальная пункция (18.05.2013г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, смешанный плеоцитоз 112 кл/мкл (нейтрофилы- 54%, мононуклеаров – 46%), белок – 0,6 г/л. В ликворе методом ПЦР РНК ВКЭ положительно. В крови методом ИФА IgM к ВКЭ от 20.08.2013г. – положительно. Содержание ИЛ-8 в ликворе - 69 пг/мл, ИФН-γ – 72 пг/мл в остром периоде заболевания (1-й день болезни), в периоде ранней реконвалесценции ИЛ-8 в ликворе- 0 пг/мл, ИФН-γ – 50 пг/мл В клиническом анализе крови (18.05.2013г.) лейкоцитоз - $15,2x10^9$/л, нейтрофилез, лимфопения, СОЭ – 12 мм/ч. ЭЭГ 23.05.14г. - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 69%, субдоминирующий бета ритм 10%. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с дисфункцией диэнцефальных структур. ССВП 25.05.2013г. - По данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная. ТКМС 28.05.2013г. - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Значительное снижение возбудимости мотонейронов коры с двух сторон

(Амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 2,3мВ Амплитуда ВМОк. с m. АН - 1,5 мВ). Нейропсихологическое тестирование (27.05.2013г.) – снижение объема кратковременной и оперативной памяти, концентрации, устойчивости, истощаемости внимания. Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию в режиме дегидратации в течение 2 суток, противовирусные, антиоксидантные, дегидратационные, противовоспалительные и ноотропные средства. Нормализация температуры тела и купирование симптомов интоксикации на 4-й день, рвота однократно в 1-е сутки заболевания, головная боль различной интенсивности сохранялась в течение 9 дней. Длительность менингеальных симптомов составила 8 дней. К моменту выписки из стационара (18 день болезни) – в ЦСЖ определялся остаточный плеоцитоз (33 кл/мкл, мононуклеарный), белок в норме, клинический анализ крови без воспалительных изменений. Мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. При катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев мальчик предъявлял жалобы на незначительную головную боль в течение 1-го месяца после выписки из стационара, в дальнейшем самочувствие не нарушено. ЭЭГ 04.07.2013г. - Электрогенез соответствует возрасту. ИДА альфа ритма 71%, субдоминирующий бета ритм 8%. Легкие диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. ССВП 04.07.2013г. - по данным ССВП на стимуляцию срединного нерва слева замедления проведения соматосенсорной афферентации на церебральном и спинальном уровне не выявлено. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации достаточная. ТКМС 05.01.2014г. - признаков грубого нарушения проведения по обоим кортикомоторным путям как на центральном, так и на периферическом уровнях с двух сторон нет. Возбудимость мотонейронов коры с двух сторон в пределах возрастной нормы (Амплитуда ВМОк. с m. АРВ – 3,8мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН - 2,1 мВ). Нейропсихологическое тестирование (05.01.2014г.) – объем кратковременной и оперативной памяти, показатели концентрации, устойчивости, истощаемости внимания в пределах возрастной нормы.

Таким образом, представленный клинический случай СМ, вызванного вирусом клещевого энцефалита, подтверждает эффективность прогноза исхода СМ с полным выздоровлением Критериями благоприятного прогноза в остром периоде заболевания явились показатели ЭЭГ (индекс тета ритм <15%), ТКМС (амплитуда ВМОк. с m. АРВ >2 мВ, амплитуда ВМОк. с m. АН > 1,1 мВ) и ССВП (отсутствие снижения амплитуды нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации при высокочастотной стимуляции). У больного в периоде поздней реконвалесценции имело место нормализация нейрофизиологических и когнитивных показателей, купирование проявлений церебрастенического синдрома.

На основании проведенного исследования были разработаны прогностические критерии исходов СМ с полным выздоровлением и выздоровлением с функциональными нарушениями. Установлено, что выявление на ЭЭГ индекса тета ритма более 15% в сочетании со снижением амплитуд коркового ответа нейронов соматосенсорной афферентации более 40% на высокочастотную стимуляцию срединного нерва и снижением амплитуд корковых ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ в остром периоде СМ позволяет в 32% случаев прогнозировать исход СМ с функциональными нарушениями.

Таким образом, прогнозирование исходов СМ у детей основано на комплексной оценке функционального состояния моторных, сенсорных проводников и БЭА головного мозга. Выраженность и длительность сохранения функционального дефицита после перенесенного СМ доказывают высокую значимость ТКМС, ССВП и ЭЭГ в прогнозировании развития функциональных нарушений у детей с СМ. Чувствительность математически-статистического метода, построенного посредством дискриминантного анализа, составила 85,7%. Общая диагностическая способность модели 96%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период 2013-2015 гг. в ФГБУ НИИДИ ФМБА России под наблюдением находилось 102 пациента с СМ средней степени тяжести. Установлено, что в современных условиях в этиологической структуре СМ у детей сохраняется ведущая роль энтеровирусов (до 64 %), в 7% случаев диагностирован парвовирус В19, у 4% детей - вирус клещевого энцефалита. Длительность основных клинических симптомов и ликворологические показатели зависели от этиологии СМ. Вирус клещевого энцефалита обусловливал максимальную длительность общемозговых (головная боль 8,4±1,15 дня, рвота 2,5±0,15 дня) менингеальных (10,2±0,2 дня) синдромов ($p<0,05$) и характеризовался смешанным плеоцитозом до 343,7±40,4 клеток в 1 мкл в остром периоде заболевания, что вероятно, связано с патогенными свойствами самого вируса и его высокой тропностью к нервной ткани [149, 169]. Парвовирус В19 - новый этиологический агент в развитии СМ у детей 8-18 лет, его отличительной особенностью явилась минимальная продолжительность общемозгового (головная боль 3,8±0,25 дня, рвота 0,8±0,05 дня), менингеального (5,6±0,33 дня) синдромов, наличие в остром периоде заболевания лимфоцитарного плеоцитоза до 158,2 ± 26,5 клеток в 1 мкл с полной санацией ликвора на 18±3 день болезни. Выявленные особенности СМ, вызванного парвовирусом В19, возможно связаны с особенностями взаимодействия вируса с иммунной и нервной системами [1, 79]. При ЭВМ отмечается более выраженный полиморфизм клинических симптомов (экзантема, катаральный и миалгический, синдром), что обусловлено тропностью энтеровирусов не только к нервной системе, но и к эпителиальным клеткам и мышечной ткани [29,30,32,51, 129]. Длительность основных клинических симптомов СМ в двух возрастных группах детей не имела достоверных отличий, что можно объяснить завершенностью формирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета к 8-9 годам [13, 18, 19, 33, 36]. Установлено, что, несмотря на относительно благоприятное течение острого периода заболевания, в периоде ранней реконвалесценции у 75% детей наблюдалось развитие церебрастенической

симптоматики, что потребовало тщательного клинико-неврологического и нейрофизиологического мониторинга в периоде поздней реконвалесценции.

Анализ современной литературы показал, что состояние функциональной активности головного мозга у детей с СМ остается мало изученной проблемой [20, 24, 52]. В проведенном исследовании установлено, что в остром периоде СМ у детей 8-18 лет наблюдаются изменения биоэлектрической активности головного мозга, в виде нарушения регулярности и модулированности альфа-ритма, снижении амплитуды фоновой активности на 15- 30 мкВ, увеличении интенсивности медленно-волновой активности, преимущественно тета диапазона (индекс θ-ритма >15%) в передних отделах мозга и уменьшение представленности в этих областях бета–ритма. Выявленные изменения БЭА головного мозга на ЭЭГ характерны для поражения диэнцефальной области [3, 10, 15, 16, 47, 136]. Функциональные характеристики двигательных проводящих путей и корковых моторных зон головного мозга, полученные методом ТКМС, свидетельствуют о снижении функциональной активности мотонейронов головного мозга в остром периоде СМ у детей в 70% случаев (снижение амплитуды корковых ВМО с верхних конечностей до 1,9±0,35 мВ, с нижних конечностей до 0,9±0,08 мВ), которые сохраняются у 22% детей в периоде поздней реконвалесценции. Следует отметить, что снижение амплитуд корковых ВМО в группах носило различный характер в зависимости от уровня регистрации: если с верхних конечностей наблюдалось значительное отличие между группой контроля (28%) и группой детей с СМ (70%), то с нижних конечностей показатели снижения были сравнимыми (48% и 66% соответственно). Учитывая, что на амплитуду коркового ВМО с нижних конечностей оказывает влияние функциональная активность мотонейронов поясничного утолщения спинного мозга [37], данная находка может отражать свойственные СМ изменения на уровне верхнего мотонейрона. Отсутствие выраженной асимметрии проведения, значимого удлинения латентности ВМО указывает на диффузное поражение моторных путей, без отдельного крупного очага. Падение амплитуд ВМО патофизиологически может

отражать два состояния мотонейронов: снижение их функциональной активности и уменьшение общего количества (нейродегенерацию). Нейрофизиологически различить эти два процесса практически невозможно, в обоих случаях наблюдается снижение амплитуды ВМО и повышение порога возбудимости. Если повышение порога ВМО вообще характерно для детей [57], то снижение амплитуд более 1 мВ с верхних конечностей объяснить только возрастными причинами не представляется возможным. Таким образом, ТКМС показала высокую чувствительность в выявлении нарушения функциональной активности мотонейронов головного мозга. Функциональные характеристики чувствительных проводящих путей и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации, полученные методом ССВП на стимуляцию срединного нерва слева, не выявило достоверных различий по основным параметрам возбудимости сенсорной коры (латентность основных компонентов (P18, N20), амплитуда коркового компонента N20, центральное время проведения – межпиковый интервал (N13-N20), что свидетельствует о достаточной функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации при СМ у детей [8, 20, 109, 157]. Благодаря использованию различной частоты стимуляции срединного нерва при проведении ССВП у детей с СМ, выявлено снижение амплитуд коркового ответа на 40 – 50% (N20-P23=3,9±0,47 мкВ) у 22% детей в остром периоде заболевания, что свидетельствует о снижении функциональной активности нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга на высокочастотную стимуляцю. Восстановление показателей амплитуд коркового ответа N20-P23 в периоде поздней реконвалесценции свидетельствует о благоприятном течении СМ. Представленные данные свидетельствуют о том, что ССВП на высокочастотную стимуляцию срединного нерва у детей в остром периоде СМ достаточно информативны в выявлении нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации со сниженной возбудимостью.

В ходе проведенного исследования установлено, что изменения когнитивных функций в остром периоде СМ проявлялись в виде снижения концентрации, устойчивости, и переключаемости внимания у 90% детей, а также кратковременной и оперативной памяти у 87% и 67% детей соответственно. В периоде поздней реконвалесценции показатели внимания оставались ниже возрастной нормы у 43% детей с СМ, кратковременной и оперативной памяти у 37% и 30% детей соответственно. На основании литературных данных [90,97,109,128,130,136] и собственных исследований, выявленные нарушения в когнитивной сфере и функциональный дисбаланс (по данным ЭЭГ, ТКМС и ССВП) указывают на наличие патологических изменений на уровне общего для всех этих функций координаторного центра. Одним из важнейших центров такого рода является диэнцефальная область головного мозга, в которой проходят афферентные и эфферентные пути, обеспечивающие сочетанное функционирование входящих в нее структур со всеми отделами нервной системы, включая кору больших полушарий. От состояния диэнцефальной области зависит уровень сознания, активность двигательных и психических функций, речи, внимания, памяти, смена фаз бодрствования и сна [24, 26]. По данным проведенного исследования, выявленные у детей с СМ нарушения БЭА головного мозга являются характерными для поражения диэнцефальной области [3, 47]. Результаты, полученные при проведении ТКМС и ССВП подтверждают дисфункцию корковых нейронов, с отсутствием нарушения двигательных и чувствительных проводящих путей.

В работах отечественных и зарубежных ученых по изучению интратекального гомеостаза при менингитах у детей показана важная физиологическая роль ряда про- и противовоспалительных цитокинов в контроле воспаления через модуляцию иммунного ответа [13, 33, 103, 105, 119, 156]. В ответ на внедрение инфекционного агента в ЦНС как и в любом другом органе или системе вырабатываются медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые образуют сложные

регуляторные сети и оказывают влияние на ключевые процессы в течение патологического процесса, такие как активация сосудистых эндотелиальных клеток, лейкоцитарную инфильтрацию, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и активация клеток глии [13, 33, 49, 52, 92, 93, 103, 105, 119, 156]. Реакции воспаления в ЦНС сопровождаются нарушениями неврологических функций, в восстановлении которых также участвуют цитокины [71]. В настоящее время установлено, что особенностью ЦСЖ является отсутствие в ней некоторых факторов противоинфекционной защиты, таких как, комплемента и антител [29, 68]. В этих условиях возбудители эффективно размножаются, индуцируют эндотелий мозговых капилляров для выработки медиаторов воспаления, важнейший из которых ИЛ-8 — сильный хемоаттрактант лейкоцитов. ИЛ-8 – ранний провоспалительный цитокин, представляет собой протеин, продуцируется мононуклеарными клетками (моноциты/макрофаги) ЦСЖ, астроцитами, глией, фибробластами, эндотелиальными клетками. [92, 105, 156] в ответ на бактериальную и вирусную инфекцию. Наряду с другими цитокинами ИЛ-8 участвует в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, ангиогенезе, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления и вызывает синтез молекул адгезии. Имеются основания полагать, что процессы, активизирующиеся под действием провоспалительных цитокинов, играют особую роль в патогенетических механизмах при СМ как в ЦНС, так и в иммунной системе [13, 33, 36, 92, 114, 156, 161]. Поэтому, по мнению ряда авторов [13, 49, 52, 92, 110, 156, 161], для определения степени выраженности воспалительного процесса в ЦНС и прогнозирования исходов заболевания целесообразно определять концентрацию ряда про-, и противовоспалительных цитокинов. Данные полученные в ходе проведенного исследования, свидетельствуют, о наличии в остром периоде СМ интратекального дисбаланса в виде повышения содержания ИЛ-8 до 163,25±36,7 пг/мл и ИНФ-γ до 72,5±9,8 пг/мл. Степень интратекального дисбаланса зависит от этиологии СМ, максимальные концентрации ИНФ-γ имели место при СМ, вызванным вирусом клещевого

энцефалита (88,2±12,1 пг/мл) и СМ неуточненной этиологии (81,3±11,2 пг/мл), ИЛ-8 - при СМ неуточненной этиологии (265,7±44,2 пг/мл). Отсутствие нормализации показателей ИФН-γ в ЦСЖ детей с СМ в периоде ранней реконвалесценции (53,5±7,6 пг/мл), свидетельствует о сохраняющемся интратекальном дисбалансе в системе цитокинов [72, 125]. Низкие уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в остром периоде СМ могут быть обусловлены с одной стороны – проведением люмбальной пункции на ранних сроках заболевания (1-2 сутки), когда их выработка, особенно ИЛ-10, еще не достигла пика, с другой - низкие уровни противовоспалительных цитокинов могут быть ассоциированы с ростом вирусной нагрузки и усилением воспалительных реакций, вызываемых провоспалительными цитокинами ИЛ-8 и ИФН –γ [161].

Большой теоретический и практический интерес представляет изучение влияния интратекального воспаления на развитие когнитивных нарушений и изменение показателей функциональной активности головного мозга при СМ у детей. В ряде исследований, посвященных изучению роли провоспалительных цитокинов в развитии когнитивного дефицита, описывается влияние повышенного сывороточного содержания ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α на развитие депрессивных расстройств и деменции у взрослых [24, 26, 167, 170, 171]. Установлена роль ИЛ-1Р и ИЛ-2 в механизмах формирования поведения больного человека (симптомы анорексии, тревожности), нарушения памяти, в патогенезе синдрома хронической усталости и большой депрессии [26, 163, 167, 171]. Однако, механизмы, лежащие в основе соответствующих психологических изменений в организме человека, еще не изучены. Не ясно, какие из маркеров неспецифического воспалительного ответа имеют наибольшую значимость в развитии когнитивного дефицита у детей с СМ. Для оценки участия провоспалительных цитокинов в развитии когнитивных нарушений у детей с СМ проведен корреляционный анализ между содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ и показателями функциональной активности

головного мозга. Установлены значимые взаимосвязи ($p<0,05$) между уровнем ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ в остром периоде СМ и показателями концентрации, устойчивости, истощаемости внимания, оперативной и кратковременной памяти (связь обратная, сильная, достоверная, корреляционная). Установлена прямая, средняя, достоверная корреляционная связь между уровнем ИЛ-8, ИФН-γ в ЦСЖ и частотой выявления на ЭЭГ диффузной медленноволновой активности тета-ритма ($r = + 0,63$, $r = + 0,59$, $p <0,05$). Показано наличие обратной, сильной, достоверной корреляционной связи между содержанием ИЛ-8 и показателями амплитуд корковых ВМО (по данным ТКМС) и коркового пика N20-P23 (по данным ССВП, на высокочастотную стимуляцию) ($r= -0,86$ и $r= -0,78$ соответственно). Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют об участии провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИФН-γ в патогенезе развития когнитивных нарушений и снижении функциональной активности головного мозга при СМ у детей.

Прогнозирование исходов СМ является сложной задачей, поскольку течение и исход заболевания зависит от многих факторов – распространенности воспалительного процесса в оболочках и тканях головного мозга, степени выраженности функциональных и реже, органических нарушений [42, 49, 86, 104]. В связи с этим, не вызывает сомнения необходимость раннего прогнозирования и диагностики не только ликворологичексих, но и функциональных нарушений головного мозга. Общепризнанный способ диагностики менингитов заключается в исследовании ЦСЖ, с определением плеоцитоза, подсчетом поли- и мононуклеаров, уровня белка, что позволяет дифференцировать гнойный или серозный характер воспаления [33, 48, 49, 52]. Однако ликворологические изменения, как правило, не определяют степень тяжести и исход заболевания. Известен способ прогнозирования исходов СМ, основанный на оценке клинических признаков заболевания и показателей ультразвуковой транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга, однако, не учитывается состояние нейронов головного мозга, на которые

распространяется воспалительный процесс при СМ и изменяется их функциональное состояние, что не обеспечивает точности прогноза исходов СМ [22]. Благодаря проведенному комплексному анализу нейрофизиологических показателей функционального состояния головного мозга, разработаны прогностические критерии исходов СМ у детей с полным выздоровлением и выздоровлением с функциональными нарушениями. Установлено, что выявление на электроэнцефалограмме индекса тета ритма более 15% в сочетании со снижением амплитуд коркового ответа нейронов соматосенсорной афферентации более 40% на высокочастотную стимуляцию срединного нерва и снижением амплитуд корковых ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ в остром периоде заболевания являются прогностически неблагоприятными критериями исхода серозных менингитов у детей.

Таким образом, на основании литературных данных и собственных исследований можно с высокой степенью вероятности говорить о том, что патологический процесс при СМ не ограничивается воспалением менингеальных оболочек. Попадая в интратекальное пространство, инфекционный агент оказывает активирующее влияние на эндотелий мозговых сосудов, увеличивая проницаемость гематоэнцефалического барьера, приводя к активации клеток глии, астроцитов, микроглии. Развивающийся «цитокиновый взрыв» в ЦНС способствует распространению воспалительного процесса за пределы мозговых оболочек, приводя к дисфункции нервных клеток коры головного мозга и формированию функционального дефицита, что подтверждается данными нейрофизиологических исследований. Своевременное выявление изменений в функциональном состоянии ЦНС вместе с тщательной клинико-лабораторной диагностикой СМ у детей позволяет снизить риск неблагоприятных исходов при данной патологии, что обусловливает медико-социальную эффективность данной работы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в современных условиях в этиологической структуре серозных менингитов сохраняется ведущая роль энтеровирусов до 64%, 7% случаев ассоциированы с парвовирусом В19, 4% - с вирусом клещевого энцефалита. Проявления серозных менингитов у детей в возрасте от 8 до 18 лет имеют клинические особенности в зависимости от этиологии заболевания, с максимальной длительностью общемозговых до 8,4±1,15 дня и менингеальных до 10,2±0,2 дня синдромов при менингитах, вызванных вирусом клещевого энцефалита.
2. В остром периоде серозного менингита у детей имело место диффузное снижение функциональной активности как мотонейронов, так и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга. Так, по данным транскраниальной магнитной стимуляции в 70% случаев выявлено снижение амплитуды корковых ВМО с верхних конечностей до 1,9±0,35 мВ, с нижних конечностей до 0,9±0,08 мВ и по данным соматосенсорных вызванных потенциалов в 22 % случаев снижение амплитуд коркового ответа на 40 – 50%.
3. Установлено наличие обратной, сильной, достоверной ($p<0,05$) корреляционной связи между содержанием ИЛ-8 в ЦСЖ и амплитудой корковых ВМО ($r = -0,84$ и $r = -0,86$), коркового пика N20-P23 ($r= -0,74$) и когнитивными показателями ($r = -0,81$ и $r = -0,84$), прямой, средней, достоверной корреляционной связи ($r = + 0,63$, $r = +0,59$, $p <0,05$) между уровнем ИЛ-8 в ЦСЖ и индексом медленноволновой активности тета-ритма, на ЭЭГ.
4. Выявлено, что при серозном менингите у детей в остром периоде заболевания имели место когнитивные нарушения, причем у 90% детей в виде снижения внимания, кратковременной и оперативной памяти, которые сохранялись и в периоде поздней реконвалесценции у 43% детей.

5. На основании проведенного исследования разработаны прогностические критерии исходов СМ: выявление на ЭЭГ индекса тета ритма более 15% в сочетании со снижением амплитуд коркового ответа нейронов соматосенсорной афферентации более 40% на высокочастотную стимуляцию срединного нерва и снижением амплитуд корковых ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ в остром периоде заболевания позволяют прогнозировать выздоровление с функциональными нарушениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая, что частота развития церебрастенического синдрома в периоде реконвалесценции СМ составляет до 75%, рекомендуется в остром периоде серозного менингита у детей проводить транскраниальную магнитную стимуляцию и соматосенсорные вызванные потенциалы для оценки состояния корковых моторных и сенсорных зон головного мозга, электроэнцефалографию для изучения биоэлектрической активности головного мозга, что позволит уточнить распространенность и тяжесть поражения ЦНС.

2. Для прогнозирования исходов серозных менингитов у детей рекомендуется проводить комплексную оценку функционального состояния моторных, сенсорных проводников и биоэлектрической активности головного мозга в остром периоде заболевания. При обнаружении на электроэнцефалограмме индекса медленноволновой активности тета-ритма >15 %, снижения амплитуды коркового ВМО с нижних конечностей < 1,1 мВ, с верхних конечностей <2,0 мВ и снижения амплитуды нейронов корковых проекционных зон на высокочастотную стимуляцию >40% – прогнозировать выздоровление с функциональными нарушениями. При обнаружении на электроэнцефалограмме индекса медленноволновой активности тета-ритма <15 %, амплитуды коркового ВМО с нижних конечностей >1,1 мВ, с верхних конечностей >2,0 мВ и амплитуды нейронов корковых проекционных зон на высокочастотную стимуляцию <30% – прогнозировать благоприятное течение с выздоровлением.

3. В период диспансерного наблюдения реконвалесцентов серозных менингитов наряду с электроэнцефалографией, рекомендуется использовать транскраниальную магнитную стимуляцию и соматосенсорные вызванные потенциалы для мониторинга за

функциональным состоянием головного мозга и своевременной коррекции тактики ведения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективным является углубленное изучение роли цитокинов в ЦНС, мозгоспецифических белков, аутоантител к ним в развитии иммунопатологических процессов при нейроинфекциях у детей. Определение патофизиологических основ влияния нейровоспалительных и нейроимунных механизмов на развитие нарушений в функциональном состоянии головного мозга и сопоставление полученных данных с результатами МР-спектроскопии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСВП – акустические вызванные потенциалы

БГМ – бактериальный гнойный менингит

БЭА – биоэлектрическая активность

ВКЭ - вирус клещевого энцефалита

ВМО - вызванный моторный ответ

ВП - вызванные потенциалы

ВПГ – вирус простого герпеса

ВЦП – время центрального проведения

ВЦМП – время центрального моторного проведения

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЗВП - зрительные вызванные потенциалы

ИБ – история болезни

ИДА – индекс доминирующей активности

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН - интерфероны

НИИДИ – научно-исследовательский институт детских инфекций

НС – нервная система

НЭ – неуточненной этиологии

ОГМ – отек головного мозга

ОРИ – острая респираторная инфекция

Пг - пикограмм

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

СМ – серозный менингит

СРБ – С-реактивный белок

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ТКМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЦНС – центральная нервная система

ЭВИ – энтеровирусы

ЭВМ – энтеровирусный менингит

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Dex. - правый

Sin. - левый

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Белан Ю. Б. Парвовирусная инфекция В19/ Белан Ю. Б., Старикович М. В., Журн. Лечащий врач 11.2014г.

2. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Зуев В.А. Молекулярные механизмы врожденного иммунитета в развитии старения и патогенезе хронического инфекционного воспалительного процесса центральной нервной системы - В.А. Бехало, Е.В. Сысолятина, В.А. Зуев // Вестник российской академии естественных наук 2010 №1, с. 74-80.

3. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга человека при поражении диэнцефальных и лимбических структур. М.: Наука. МАИК Наука/интерпериодика, 2000. С. 3-60.

4. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Манукян В.Ю. Транскраниальная магнитотерапия как метод коррекции вегетативных нарушений у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3.

5. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. Вызванные потенциалы в оценке характера и степени поражения центральной нервной системы при критических состояниях. Медицина критических состояний. 2013; (2). С. 44–50.

6. Войтенков В.Б, Команцев В.Н., Скрипченко Н.В и др. Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей. Вестник РАМН. № 11, 2013. С. 34–37.

7. Гимранов Р.Ф. Магнитная стимуляция в диагностике поражений нервной системы в книге "Нейрофизиологические исследования в клинике" (под ред. Г.А.Щекутьева). - М., 2001. - С. 163-179.

8. Гнездицкий В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Иваново. Изд.-полигр. комплекс «ПресСто», 2011. С.532.

9. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог. Изд-во ТРТУ,1997. С. 258.

10. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во ТРТУ. – 2000. С. 640.

11. Данилевский В.Я., докторская диссертация - «Исследования по физиологии головного мозга», 1877г.

12. Евтушенко, С.К., Симонян В.А., Казарян Н.Э., Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии. Москва, 2007.

13. Железникова Г.Ф. Цитокины в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях / Г.Ф. Железникова, Н.В.Скрипченко // Нейроиммунология. – 2010. - Том VIII, № 1-2. – С. 17-26.

14. Захаров В.В. Применение Фенотропила при когнитивных нарушениях различной этиологии – РМЖ, Т. 13, №22, 2005.

15. Звёздочкина Н.В. Исследование электрической активности головного мозга человека Учебно-методическое пособие Казань 2014. С.59.

16. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М: МЕДпресс-Информ, 2002. С.368.

17. Кашуба Э.А. Иммунологический профиль при серозных вирусных менингитах у детей /Э.А.Кашуба, Т.Г.Дроздова, Л.В.Ханипова и др.// Материалы VI конгресса детских инфекционистов России, актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. 2007. - 13-14 декабря, С.82.

18. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб:ООО «Издательство Фолиант», 2008. - С. 552.

19. Кокорева С.П. Иммунологические изменения у детей с серозным менингитом энтеровирусной этиологии / Кокорева С.П. , Куприна Н.П., Середина Е.Ю. и др.// Сб. материалов Третьей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». - Москва, - 2002. - С. 227.

20. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 55–62

21. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Савина М.В. Возможности нейрофизиологических методов в оценке локализации поражения нервной системы при нейроинфекциях у детей. Журнал инфектологии 2010; 2. С. 40-44.

22. Конеев К.И. Исходы серозных менингитов / К. И. Конев, Н. В. Скрипченко, Ю. А. Росин и др.// Детские инфекции. – 2004, N 3. - С. 11-15.

23. Котова О.В., Воробьева О.В. Значение порога вызванного моторного ответа при транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с симптоматической парциальной эпилепсией // Материалы научно-практической конференции «Транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы мозга в диагностике и лечении болезней нервной системы», Москва. — 2007. С. 21.

24. Крыжановский Г.Н. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии, Руководство Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.Г. Морозова Москва 2012. С.423.

25. Крыжановский Н.Н., Грицай, Н.А. и др. Влияние ноотропного препарата энтроп на когнитивные функции мозга пациентов, перенесших нейроинфекцию или черепно-мозговую травму. Ж. Украинский вестник психоневрологии, Т. 16, № 2, 2008. С.10-11.

26. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий. Ж.Патогенез. Т. 8, №1, 2010. С. 4—9.

27. Куренков А.Л. Патофизиологические механизмы центральных и сегментарных двигательных нарушений при разных формах детского церебрального паралича // Соціальна педіатрія і реабілітологія. — К., 2007. — С. 230-234.

28. Куренков А.Л. Центральные и сегментарные механизмы двигательных нарушений при разных формах детского церебрального паралича // Материалы научно-практической конференции «Транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы мозга в диагностике и лечении болезней нервной системы». — Москва. — 2007. — С. 25-28.

29. Лашкевич В.А., Дроздов С.Г., Грачев В.П., и др. Неполиомиелитные энтеровирусные инфекции: эпидемиология, характеристика энтеровирусов, клиника, диагностика, профилактика: Методическое пособие. Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ. М., 2004.

30. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции, СПб, 2012, С.432.

31. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: изд-во МГУ. 1969. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: изд-во МГУ. 1973.

32. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: современные подходы к диагностике и особенности клинического течения. Инфекционные болезни 2008; 6(1): 31–4.

33. Молочный В.П. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами / В.П. Молочный, Г.Г. Обухова, Е.С. Новик // Детские инфекции. – № 2, 2007. – С.10-12.

34. Мурина Е.А., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Вашукова М.А.- Уроки вспышки энтеровирусной инфекции в г. Ростов-на-Дону в июне 2013 г/ СПб, 3.12. 2013.

35. Надеждина, М.В. Динамика акустических стволовых вызванных потенциалов у больных с разными формами клещевого энцефалита в остром периоде / М.В. Надеждина // Журн. неврол. и психиат. им С.С. Корсакова. – 2001. № 9. – С. 27–33.

36. Нартов П.В Цитокиновый профиль у больных острыми менингитами бактериальной и вирусной этиологии/ П.В. Нартов // Международный медицинский журнал – 2011. №1. – С.103-105.

37. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — Москва, 2003.

38. Одинак М.М. Инфекционные заболевания нервной системы // Частная неврология: Учебник / Под ред. М.М. Одинак. — СПб.: Лань, 2002. — С.112-131

39. Онищенко Г.Г.- Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций. Методические указания. 3.1.1.2363-08 – 2008.

40. Пишель Я.В. Анализ состояния системы мозгового кровообращения и ликвородинамики при менингитах у детей / Я.В. Пишель, Поворинский А. Г. , Заболотных В. А. Пособие по клинической электроэнцефалографии Л: Наука 1987. С. 62.

41. Поворинский А. Г. Электрофизиологические показатели функционального состояния головного и спинного мозга в норме и при патологии централь ной нервной системы. Физиологические исследования в экспертизе трудоспособности. Л., Медицина, 1978.с. 51-110.

42. Протасеня И.И. Иммуновоспалительные изменения в ликворе детей, больных энтеровирусным менингитом / И.И. Протасеня, В.П. Молочный, Е.С. Новик, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. –2010. – №3– С.32-35.

43. Росин Ю.А. Влияние внутричерепной гипертензии на мозговой кровоток у детей с серозным менингитом / Ю.А. Росин // Журнал инфектологии. –2010. –Т. 2. – № 2. – С. 25-27.

44. Росин Ю.А. Биоэлектрическая активность и гемодинамика головного мозга при острых нейроинфекциях у детей: критерии диагностики и

прогнозирование неврологических осложнений: Дисс. док. мед. наук. — СПб., 1999.-261 с.

45. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии/ С.Я. Рубинштейн. — М.: ЗАО Изд-во ЭКСМО-Пресс, 1999. — 448 с.

46. Самохвалов В. П. Психиатрия. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Самохвалов В. П., Коробов А. А., Мельников В. А. Феникс, 2002 г., 576 стр.

47. Святогор И.А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптационных расстройствах. Методические рекомендации. СПб.: 2001: 19.

48. Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей Н.В. Скрипченко и др. // Медицинское пособие.- СПб.:- 2012.- 67 с.

49. Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / Н.В. Скрипченко, М.Н. Сорокина - М.: Медицина, 2004. –415с.

50. Скрипченко Н.В. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии / Н.В. Скрипченко и др. // Методические рекомендации. - СПб.: - 2000. – 32 с.

51. Скрипченко Н.В. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей : методические рекомендации / Н.В. Скрипченко [и др.]. – СПб.: – 2013. – 18 с.

52. Сорокина М.Н. Бактериальные гнойные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко - М.: Медицина, 2003. - 376с.

53. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2010,с.- 224.

54. Abbruzzese G., Trompetto C. Clinical and research methods for evoluating cortical excitability // J. Clin. Neurophysiol. — 2002. — 19. — 307-21

55. Abzug M. The enteroviruses: Problems in need of treatments Journal of Infection, 2014-01-01, Volume 68, Supplement 1, P. S108-S11.

56. Antona D., Leveque N., Chomel J.J.,et al: Surveillance of enteroviruses in France, 2000–2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 403-412.

57. Aminoff MJ. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neu- Aminoff MJ. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neu . Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neu- Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 6th Edition.Philadelphia: Saunders; c2012. 348 p.

58. Arnez M., Avsic-Zupanc T.: Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7: 1251-126.

59. Arulprakash S., Verma S.P., Bhardwaj V.K., Mishra S.S. and Chansoria M Brain Stem Auditory Evoked Responses and Visual Evoked Responses in Children with Tubercular Meningitis. – J. Indian pediatrics V.43 - 07. 2006, p. 631 – 634.

60. Asano T. Enhanced expression of cytokines/chemokines in cerebrospinal fluids in mumps meningitis in children / Asano Takeshi, Kunihiko Ichiki // Japan Pediatric Society, Pediatrics International. - 2011. – Vol. 53. - №2. -P. 143–146.

61. Badawy R. A., Loetscher T., Macdonell R. A. - Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology / R. A. Badawy, T. Loetscher, R. A. Macdonell, A. Brodtmann // Funct. Neurol. – 2012. – Vol. 27, N 3. – P. 131–145.

62. Baker RC, Kummer AW, Schultz JR, Ho M, Gonzalez del Rey J. Neurodevelopmental outcome of infants with viral meningitis in the first three months of life. Clin Pediatr 1996;35:295-301.

63. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet.1985; 11: 1106–1107.

64. Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. Clin Infect Dis 2001; 33:370.

65. Bao X, Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis. Pediatr. Neurol. 2009;19(2): 109-12.

66. Baune B.T Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—The MEMO-Study B.T Baune, G. Ponath, J. Golledge //J. Neurobiology of Aging 29 2008 p.937–944.

67. Bergstrom T, Vahlne A, Alestig K et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. J Infect Dis 1990;162:322–30

68. Bible J., Pantelidis P. et al. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications / Medical Virology Volume 17, Issue 6, pages 371–379, November/December 2007.

69. Buchmann J., Wolters A., Haessler F. et al. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) // Clin. Neurophysiol. — 2003. — 114. — 2036-42,

70. Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71, Singapore. Emerg Infect Dis. 2003;9:78 Huang C-C, Liu C-C, Chang Y-C, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med. 1999;341:936,

71. Cherry JD, Bronstein DE. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.494 -504

72. Chesler D. The role of IFN-gamma in immune responses to viral infections of the central nervous system / D. Chesler, C. Reiss // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – V. 13, № 6. – P. 441–454

73. Croarkin P. Transcranial Magnetic Stimulation Neurophysiologic and Therapeutic Studies in Child and Adolescent Depression / Brain Stimulation, 2015-03-01, Volume 8, Issue 2, Pages 320-320.

74. Dalal I. Cytokine Profile in Cerebrospinal Fluid of Children With Echovirus Type 4 Meningitis / I. Dalal, S. Tzhori, E. Somekh // J. Pediatric Neurology - 2003. - Vol. 29. - №4. – P. 312 – 316

75. Daly D.D. Current Practice of Clinical Electroen Encephalodraphy / Second edition. Edited by D.D. Daly and T.A. Pedley. – Raven Press. Ltd., New York, 1990. P. 269-334

76. David R. Chadwick Viral meningitis British Medical Bulleten (2005) 75-76 (1): 1-14.doi: 10.1093/bmb/ldh057 Viral meningitis associated with increase in echovirus type 13.Commun Dis Rep CDR Wkly 2000;10:277–8

77. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P. et al. The diagnostic value of motor evoked potentials // Clin. Neurophysiol. — 1999. — 110. — 1297-307

78. Donoso-Mantke O, Scha ¨dler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. Euro Surveill 2008;13(17):pii:18848.

79. Douvoyiannis M., Litman N., Goldman D. L. Neurologic manifestations associated with Parvovirus B19 Infection // CID. 2009; 48 (15): 1713–1723

80. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry 2010;67:446–57.

81. Duclaux R, Sevin F, Ferber C,et al. Brainstem auditory evoked potentials following meningitis in children. Brain Dev. 1994; 15(5): 340-5.11,

82. Dulkerian S.J. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis / S.J. Dulkerian, L. Kilpatrick, A.T. Costarinoet al. // J. Pediatr. – 1995. - Vol. 126. – P. 872-876.

83. Dupuis M, Hull R, Wang H, et al. Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. J Med Virol 2011;83(12):2172-8.

84. Esposito S., S. Bosis, et. al. Borrelia burgdorferi infection and Lyme disease in children International Journal of Infectious Diseases, 2013-03-01, Volume 17, Issue 3, Pages e153-e158.

85. Fauser, S. Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis / S. Fauser, O. Stich, S. Rauer // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – V. 78, № 8. – P. 909–910.

86. Faust S. N., Stuart D.and Katrina C. Pediatric Aseptic Meningitis In Pediatric Textbook ate Medicine.com 2009. Louisiana Office of Public Health – Infectious Disease Epidemiology Section= Epidemiology

87. Garro A.C., Rutman M.A., Simonsen K.,et al: Prevalence of Lyme meningitis in children with aseptic meningitis in a Lyme disease-endemic region. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 990-992

88. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, and R. Dolin Principles and Practice of Infectious Diseases , 2004, Seventh Edition 172 , 2353-2365.

89. Goldberg-Stern H., Ganor Y., Cohen R. et al. - Glutamate receptor antibodies directed against AMPA receptors subunit 3 peptide B (GluR3B) associate with some cognitive/psychiatric/behavioral abnormalities in epilepsy patients/ H.Goldberg-Stern, Y. Ganor, R. Cohen et al./Psychoneuroendocrinology, Vol. 40, p221–231, 02.2014.

90. Hoogman M., Van de Beek D., Weisfelt M., de Gans J., Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(10): 1092-6.

91. Huang S.W., Hsu Y.W., Smith D.J.,et al : Reemergence of Enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. J Clin Microbiol 2009; 47: 3653-3662.

92. Ishiguro A. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children / A. Ishiguro, Y.Suzuki, Y. Inaba et al.// Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 109. – P. 426-430,

93. Ishiguro A. Production of interleukin-10 in the cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children / A. Ishiguro, Y.Suzuki // Pediatr. Res. – 1996. - Vol. 40. - №4. – P.610-614.

94. Ichiyama T. Levels of transforming growth factor beta 1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid: Association with clinical outcome for children with bacterial meningitis / T. Ichiyama,T. Hayashi, M. Nishikawa et al. // Clin. Infect. Dis. – 1997. - Vol.25. – P. 328 – 329

95. Jiang ZD. Outcome of brain stem auditory electrophysiology in children who survive purulent meningitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1999; 108(5): 429-434.

96. Kalita, J. Neurophysiological changes in Japanese encephalitis / J. Kalita, U. Misra // Neurol. India. – 2002. – V. 50, № 2. – P. 262–266.

97. Kalita, J. Role of clinical, radiological and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculosis meningitis: a multivariable analysis / J. Kalita, U. Misra // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – V. 68, № 3. – P. 300–303.

98. Karin Edebol Eeg-Olofsson. Transcranial magnetic stimulation // Paediatric. Clin. Neurophysiol. — 2006. — 14. — 231-237.

99. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA: Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance-United States, 1970-2005. MMWR Surveill Summ 2006, 55:1-20

100. Kelley K. W., McCusker R.H. Getting nervous about immunity / Seminars in Immunology - October 2014, Vol. 26, Issue 5, P. 389–393

101. Kieslich M., Acconci D., Berger A. et al. Diagnostik und Klinischer Verlauf neurotroper Enterovirus infektion en im Kindesalter. Klin Padiatr 2002; 214: 6: 327-331.

102. Kim Hye-Jin, Byounghak K. et. al. Epidemics of viral meningitis caused by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008 Virology Journal 2012, 9:38 doi:10.1186/1743-422X-9-38.

103. Kornelisse R. F. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis / R.F. Kornelisse,H. J. Savelkoul, P. G.Mulderet et al. // J. Infect. Dis. – 1996. Vol. 173. – P. 1498-1502.

104. Kumar R. Aseptic Meningitis: Diagnosis and Management Indian Journal of Pediatrics, Volume 72-January, 2005 p. 57 – 63.

105. Lahrtz F. Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis / F. Lahrtz, Piali L., Spanaus K. et al. // J. of Neuroimmunology. - 1998. Vol. 85. – P. 33–43.

106. Larrabee G.J., Crook T. M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. Int Psychogeriatr. 1994, 6 (1): 95–104.

107. Lee BE, Chawla R, Langley JM, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. BMC Infect Dis. 2006. 6:68.

108. Lee KY, Burgner D, Lee HS, et al. The changing epidemiology of pediatric aseptic meningitis in Daejeon, Korea from 1987 to 2003. BMC Infect Dis. 2005. 5:97/

109. Legat A.D. General Principles of Somatosensory Evoked Potentials 08.2014 - ,http://emedicine.medscape.com/article/1139906-overview ?

110. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2009; 24:165–75.

111. Lepow, M.L. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae / M.L. Lepow [et al.] // N Engl J Med – 1962. – V. 266. – P. 1188–1193.

112. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. // N.Y. University Press. - 1983. -P.768.

113. Liepert J., Bauder H., Wolfgang H.R., Miltner W.H., Taub E., Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans // Stroke. — 2000. — 31(6). — 1210-1216.

114. Lopez-Cortez L. F. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor / L. F. Lopez-Cortez, M. Cruz-Ruiz,J. Gomez-Mateos // J. Infect. Dis.– 1995. - Vol. 172. – P. 581–584.

115. Lucas S. The role of inflammation in CNS injury and disease / S. Lucas, N.Rothwell, R. Gibson // Br. J. Pharmacol. – 2006. - Vol. 147 (Suppl.1). – P. 232-240.

116. Lum LCS, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. J Pediatr. 1998;133:795.

117. Maertens de Noordhout A., Ambrosini A., Sandor P.S., Shoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2005. — P. 411-418

118. Martinez AA, Castillo J, Sanchez MC, Zaldivar Y, Mendoza Y, Tribaldos M, et al. Molecular diagnosis of echovirus 30 as the etiological agent in an outbreak of aseptic meningitis in Panama: May-June 2008. J Infect Dev Ctries. 2012 Dec 15. 6(12):836-41.

119. Masatoki Sato Cytokine and Cellular Inflammatory Sequence in Enteroviral Meningitis/ Sato Masatoki // J. Pediatrics. - 2003. - № 01. – P. 1103 – 1107.

120. Merkelbach S., Sittinger H., Schweizer I., Muller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. Acta Neurol Scand. 2000;102:p.118–23

121. Michalowska-Wender G. Evaluation of soluble platelet cell adhesion molecule sPECAM-1 and chemokine MCP-1(CCL 2) concentration in CSF of patients with tick-borne encephalitis / G. Michalowska-Wender, J. Losy,M. Kondrusik et al. // Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. - Vol. 20(115). – P. 46-48.

122. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. PLoS ONE. 2007. 2(7):e674

123. Milia M.G., Cerutti F., et.al Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains / Journal of Clinical Virology 58 (2013) 579– 583.

124. Miller A.H. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression Andrew H. Miller, V.Maletic and C. L. Raison J. Biological Psychiatry 2009;65p.732–741.

125. Minamishima I.Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level / I. Minamishima, S. Ohga, E. Ishii // Eur.J. Pediatr. – 1991. -Vol. 150 (10). – P. 722-725.

126. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Chambon M, Charbonne F, Peigue-Lafeuille H, Bailly JL: Prospective identification of enteroviruses involved in meningitis in 2006 through direct genotyping in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 2008, 46:87-96.

127. Marin, M.F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., Lupien, S. J. Chronic stress, cognitive functioning, and mental health. Neurobiology of Learning and Memory, 2011, 96(4), p. 583-595.

128. Misra, U. Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis / U. Misra et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2000. – V. 68, №3. – P. 300–303

129. Modlin J.F. Coxsackieviruses, Echoviruses, Newer Enteroviruses, and Parechoviruses J. Infectious Diseases and Their Etiologic Agents. - 2009. - P. III, p.2353-2365.

130. Moodley A., Rae W. et al. Subclinical Visual Evoked Potential and Humphrey's Visual Field Defects in Cryptococcal Meningitis 2012-Vol.7- Issue 12 p.1-6

131. Motivala S.J., Sarfatti A., Oimos L., Irwin M.R. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. PsychosomMed 2005; 67:187–94.

132. Milia M. G., Francesco Cerutti, Gabriella Gregori, Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains J. of Clinical Virology, 2013-11-01, Volume 58, Issue 3, Pages 579-583

133. Pabbaraju K, Wong S, Chan EN, Tellier R. Genetic characterization of a Coxsackie A9 virus associated with aseptic meningitis in Alberta, Canada in 2010. Virol J. 2013 Mar 22. 10:93.

134. Paul S. Type I interferon response in the central nervous system / S. Paul, C.Ricour, C. Sommereyns et al. // Biochimie. – 2007. – Vol. 89. - № 6-7. – P. 770-778.

135. Pietruczuk M. Intercellular adhesion molecules sIC AM-1, sIC AM-2, sICAM-3 and IFN -gamma in neuroborreliosis and tick-borne encephalitis / M. Pietruczuk, A.Pietruczuk, S. Pancewicz // Przegl. Epidemiol. – 2006.Vol. 60 (Suppl.1). – P. 109-117.

136. Pollak L, Klein C, Schiffer J, Flechter S, Rabey J. Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache. – J.Headache. 2001 Jan;41(1):79-83.

137. Principi N. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children / N.Principi, S. Esposito // J. Tuberculosis. – 2012. - Vol. 92. P. 377-383.

138. Putz K., Karen Hayani, and Fred Arthur Zar /Infectious Disease Meningitis/ Primary Care: Clinics in Office Practice, 2013-09-01, Volume 40, Issue 3, Pages 707-726

139. Ramachandran T.S., Roos K.L. Aseptic Meningitis, Sep 25, 2014.

140. Raymond J. Absence of intrathecal synthesis of Some interferon-a subtypes in bacterial meningitis / J.Raymond, C. Beni chon, D. de Boissieu, K. Mensah, St.-Vincent-de-Pavl ei Universite Paris V. Paris, France. // J. of Infectious Diseases – 1992. – Vol. 166. – P. 657 – 659.

141. Ren-Bin Tang Interferon-gamma in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis / Ren-Bin Tang, Shu-Jen Chen // Chin. Med. J. (Taipei). - 1997. – Vol. 59. – P. 248 - 25329

142. Rico A., Audoin B., Franques J. Eusebio A., Reuter F., Malikova I., Ali Cherif A., Pouget J., Pelletier J., Attarian S. Motor evoked potentials in

clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult. Scler.2009; 15: 355–362.

143. Riddell J. Epidemiology of Central Nervous System Infection / J. Riddell, Emily K. Shuman // Neuroimaging Clinics of North America. – 2012. – Vol. 22. P. 543–556

144. Romero JR. Group B Coxsackievirus Infections in Children. Curr Top Microbiol Immunol 2008; 323:223-240.

145. Ross E. Rhoades, Jenna M. Tabor-Godwin, Ginger Tsueng, Ralph Feuer Enterovirus infections of the central nervous system Virology 411 (2011) 288–305, Michos соавт., 2007.

146. Rossini P.M., Pauri F. Central motor conduction time studies // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1999. — Suppl. 51. — 199-211

147. Rotbart H.A.: Viral meningitis. J. Semin Neurol 2000; 20: p.277-292.

148. Rotbart HP. Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 1995: 20(4); 971-981

149. Růžek D., G. Dobler, and O. Donoso Mantke Including a Special Issue on Tick-borne Encephalitis Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications Travel Medicine and Infectious Disease, 2010-07-01, Volume 8, Issue 4, Pages 223-233.

150. Savolainen C, Hovi T, and Mulders MN: Molecular epidemiology of echovirus 30 in Europe: succession of dominant sublineages within a single major genotype. Arch Virol 2001, 146:521-537.

151. Schmidt N, Lennette E, Ho H,et al: An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. J Infect Dis 1974; 129: 304-309.

152. Skogman BH, Hellberg S, Ekerfelt C, Jenmalm MC, Forsberg P, Ludvigsson J, et al. Adaptive and innate immune responsiveness to Borrelia burgdorferi sensu lato in exposed asymptomatic children and

children with previous clinical Lyme borreliosis. Clin Dev Immunol 2012;2012:294587.

153. Sittinger H. - Mild cognitive impairment after viral meningitis in adults. Sittinger H,Müller M, Schweizer I, Merkelbach S. J Neurol. 2002 May;249(5):p.554-560.

154. Solomon T. Flavivirus encephalitis. N Engl J Med 2004;351:370–8 Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. Pediatrics 2000; 105:316.Suiss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond et the epidemiological situation as of 2007.Euro Surveill2008;13 (26):piiZ18916

155. Solomon T., Lewthwaite P., Perera D. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 / The Lancet Infectious Diseases, Volume 10, Issue 11, Pages 778 - 790, November 2010.

156. Sprenger H. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis / H. Sprenger, A. Rosle H. J. Braunr // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1996.– Aug. – Vol. 80. – P. 155 – 161.

157. Standards for short latency somatosensory evoked potentials 2008 American Clinical Neurophysiology Society.

158. Strle K. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J. H.Zhou, W.H. Shen, // Crit. Rev. Immunol. – 2001.-Vol. 21.- №5. - P. 427-449.

159. Swarup V. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL - 10 production: correlation with microglial activation and neuronal death / V.Swarup, J.Ghosh, R.Duseja et al. // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 420. - №2. – P. 144-149.

160. Tarkowski E., Andreasen N., Tarkowski A., Blennow K.Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1200–05

161. Tauber M.G. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications / M.G.Tauber, B. Moser // Clin. Infect. Dis.– 1999. – Vol. 28. P. 1-11.

162. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004;11 (Suppl. 2):A57–64.

163. Trollor J. N., Smith E., Agars E. et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study / J.AGE, 2012, Vol. 34, Issue 5, pp. 1295-1308.

164. Wang J.R., Tsai H.P., Huang S.W., et al: Laboratory diagnosis and genetic analysis of an echovirus 30-associated outbreak of aseptic meningitis in Taiwan in 2001. J Clin Microbiol 2002; 40: 4439-4444

165. Wang R.J., Wang D.X., Wang J.W., Feng Z.J. Analysis of 62 adult patients with viral meningitis. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2009; 23: 3: 218-220.

166. Wang S. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity / S. Wang, H. Lei, L. Su et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2007. – Vol. 13. - №7. –P. 677-682.

167. Yirmiya R., Goshen I. - Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen J.// Brain, Behavior, and Immunity 25 (2011) p.181–213.

168. Yokoyama T. Relationship of macrointerleukin=8 and colony-stimulating factors to neutrophil migration in aspetic meningitis / T. Yokoyama, M. Oda, S. Ogura // Acta Paediatr. - 1996. - Vol. 85. – P. 303– 307.

169. Zimmermann H, Koch D. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Switzerland 1984 to 2004in German Ther Umsch. 2005;62:719 –725.

170. Zorrilla E.P., Luborsky L., McKay J.R. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. Brain Behav Immun 2001;15:199–226.

171. Zunszain P. A. , Hepgul N., Pariante C. M. Inflammation and Depression Chapter Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment Volume 14 of the series Current Topics in Behavioral Neurosciences pp 135-151Date: 03 May 2012.