

ИВАНОВА

Галина Петровна

**ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ
(ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ,
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.01.11 - нервные болезни

14.01.09 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России».

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Скрипченко Наталья Викторовна

Трофимова Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Ключева Елена Георгиевна

Одинак Мирослав Михайлович

Антонова Тамара Васильевна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 14 » марта 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России (197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Юрков И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы среди инфекционных заболеваний ЦНС у детей лидирующее место по частоте занимают лейкоэнцефалиты (ЛЭ), основным морфоструктурным субстратом которых является демиелинизация [Деконенко Е.П., 2008; Скрипченко Н.В., 2010]. ЛЭ отличаются разнообразием клинических проявлений, тяжестью неврологической симптоматики, частотой хронически прогрессирующего течения и летальностью, достигающей при некоторых формах 90-100% [Лобзин В.С., 1983; Улицкий Л.А., Чухловина М.Л., 2001; Гузева В.И., 2003; Петрухин А.С., 2004; Steiner I., et al., 2005; Tenenbaum S., et al., 2007; Pohl D., et al., 2007; Petzold A., 2008]. Рост демиелинизирующих заболеваний ЦНС неуточненного генеза среди детей, в том числе рассеянного склероза (РС), трудности дифференциальной диагностики идиопатических и инфекционных демиелинизирующих процессов определяют актуальность данного исследования.

Общепризнано, что основное место в диагностике ЛЭ занимают МРТ исследования, позволяющие устанавливать характер, локализацию, объем поражения ЦНС и проследить их динамику [Скоромец А.А., 2005; Одинак М.М., 2007]. Появление современных МР-импульсных последовательностей, магнитно-резонансной спектроскопии, позитронно-эмиссионной томографии, а также внедрение мультимодальных вызванных потенциалов создало возможность для прижизненной диагностики процессов, происходящих в ЦНС [Трофимова Т.Н., 2011; Труфанов Г.Е., 2005; Команцев В.Н., 2009; Kumar S., et al., 2005; Moritani T., 2005]. Ряд методов в настоящее время используется для обследования больных с нарушениями мозгового кровообращения, РС, нейродегенеративными заболеваниями, но их значимость в диагностике патологических процессов при ЛЭ не известна [Суслина З.А., 2000; Гнездицкий В.В., 2001; Жулев Н.М., 2005; Поздняков А.В., 2007; Balasrinivasa R.S., et al., 2009]. Кроме того, не уточнены клинкоморфоструктурные дифференциально-диагностические паттерны ЛЭ с другими инфекционными поражениями ЦНС (пан- и полиоэнцефалитами).

В патогенезе идиопатических и аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС особое значение придается наследственной предрасположенности, эксайтотоксичности глутамата, повреждающему воздействию оксида азота и свободных радикалов, цитокинов и аутоиммунным процессам, обусловленным активацией аутоантигенами клонов В- и Т-клеток [Скворцова В.И., 2003; Бисага Г.Н., 2004; Быкова О.В., 2004; Тотолян Н.А., 2004; Завалишин И.А., 2007; Столяров И.Д., 2010; Franciotta D., et al., 2008]. Известна значимость сосудистого фактора в развитии очаговой неврологической симптоматики и разрушении миелина при инсультах, травмах, гипоксических состояниях и нейроинфекциях, но роль сосудистых нарушений в развитии ЛЭ не установлена [Зинченко А.П., 1984; Сорокина М.Н., 1996; Клочева Е.Г., 2008]. Кроме того, остаются дискуссионными вопросы терминологии и классификации ЛЭ, большая часть из которых (ЛЭ Харста, ЛЭ Шильдера, оптиконеуромиелит Девика, болезнь Марбурга) не включена в рубрики инфекционных заболеваний [МКБ-10, 1995]. В связи с чем остается открытым вопрос о значении инфекционных агентов при ЛЭ, поскольку предполагается, что они играют лишь роль пускового механизма, в последующем не имеющего решающего значения [Гусев Е.И., 1998; Corcione A., et al., 2004; Canellas A.R., et al., 2007; Cirone M., et al., 2002; Franciotta D., et al., 2008; Libbey J.E., 2010; Kamate M., 2010]. Однако известно, что многие возбудители (вирусы краснухи, кори, герпесвирусы, энтеровирусы, боррелии, хламидии и др.) могут в течение многих лет персистировать в олигодендронитах, эндотелиоцитах, вызывая хроническое воспаление ЦНС и нарушение метаболизма, что приводит к разрушению миелина и/или к нарушению его синтеза с последующим развитием нейродегенерации [Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., 2004; Усков А.Н.,

2006; Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., 2010; Majid A. et al., 2002; Kong H., et al., 2003; Ikejima H., et al., 2005; Fotheringham J. et al., 2005; Befort P., 2010]. В то же время этиологический спектр возбудителей, вызывающих ЛЭ, до настоящего времени не уточнен, не определена их роль в развитии прогрессивности заболевания, а также не установлены иммунологические механизмы развития болезни, хотя роль иммунного ответа на исходы инфекционных заболеваний бесспорна [Иванова В.В., 2009; Железникова Г.Ф., 2010]. Трудности этиологической расшифровки диктуют необходимость совершенствования лабораторной диагностики, сочетающей в себе серологические, молекулярно-генетические и иммуноцитохимические методы. Следует отметить, что нейроиммуноэндокринные взаимодействия нередко определяют течение инфекции, а дисбаланс гормонального статуса приводит к развитию нейроиммунной дисрегуляции. Доказано, что адекватный иммунный ответ обеспечивается «нормальным» гормональным гомеостазом [Крыжановский Г.Н., 2010]. Известна связь развития многих аутоиммунных заболеваний с возрастными гормональными перестройками, что обусловлено влиянием гормонов на иммунную систему, которое опосредуется через множество рецепторов, имеющих специфичность и представленных на клетках и органах иммунной системы [Калашникова Л.А., 2003; Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2004; Talal N., et al, 1986; El-Etr M., et al., 2005; Tomassini V., Pozzilli C., 2009; Nicot A., 2009]. Однако характер гормональных нарушений и их взаимосвязь с особенностями патологических процессов при ЛЭ у детей требует уточнения.

Существующие в настоящее время схемы терапии ЛЭ, а также идиопатических демиелинизирующих заболеваний ЦНС, по-прежнему, основаны на использовании гормонов, а при их неэффективности - цитостатиков и моноклональных антител [Яхно Н.Н., 2008; Бойко А.Н., 2010; Capello E., Mancardi G., 2004; Wingerchuk D.M., 2005; Ravaglia S., et al., 2007; Jacob A., 2008; Spalice A., et al., 2010]. В то же время, осложнением иммуносупрессивной терапии нередко является реактивации персистирующей инфекции, что делает эту терапию не безопасной [Yao K., et al., 2010; Spalice A., et al., 2010]. С другой стороны, существуют данные об эффективности применения гормонов по методу пульс-терапии в сочетании с проведением плазмафереза и введением внутривенных иммуноглобулинов при РС, синдроме Гийена-Барре [Коровина Н.А., 2008; Скоромец А.А., 2009; Feasby T., et al., 2007; Klingel R., et al., 2009]. В последние годы для лечения бактериальных и вирусных инфекций с успехом используются цитокины (ронколейкин) и интерфероны [Ершов Ф.И., 2005; Володин Н. Н. и соавт., 2008]. При ЛЭ отсутствуют доказательства эффективности применения этих препаратов, требуют уточнения и схемы этиопатогенетической терапии. Всё вышесказанное определяет актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования:

Оптимизировать терапию и улучшить исходы лейкоэнцефалитов у детей на основании изучения клинико-морфологических, нейроэндокринных, иммунологических и патобиохимических особенностей их развития.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру энцефалитов у детей за период 2001-2010 гг.
2. Установить клинико-неврологические проявления, характер течения и исходы лейкоэнцефалитов у детей в зависимости от этиологии и возраста.
3. Выявить клинико-морфоструктурные параллели при различном течении лейкоэнцефалитов у детей.
4. Разработать рабочую классификацию лейкоэнцефалитов.

5. Охарактеризовать нейроэндокринные, иммунологические и патобиохимические нарушения при лейкоэнцефалитах у детей в зависимости от характера течения.
6. Представить гипотетическую модель патогенеза лейкоэнцефалитов.
7. Определить прогностические критерии развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей.
8. Разработать алгоритмы диагностики, лечения и диспансеризации лейкоэнцефалитов у детей.

Научная новизна исследования. Установлены клинические особенности лейкоэнцефалитов в зависимости от характера течения, возраста и этиологии. Доказано, что частота неблагоприятного течения лейкоэнцефалитов смешанной герпесвирусной инфекции (ВЭБ и ВГ-6 типа) составляет 73,3%. Выявлены лучевые паттерны и характер изменения мультимодальных вызванных потенциалов при различном течении заболевания. Впервые доказано преобладание воспалительного характера поражения белого вещества головного мозга в 96% случаев при остром течении ЛЭ, демиелинизации - при затяжном течении, а при хроническом – сочетании процессов демиелинизации и дегенерации. Уточнены дифференциально-диагностические клиничко-морфоструктурные особенности лейкоэнцефалитов. Впервые разработана рабочая классификация лейкоэнцефалитов у детей. Установлена зависимость течения и исходов заболевания от особенностей нейроэндокринных, иммунологических и патобиохимических изменений. Доказана взаимосвязь нарушений продукции половых гормонов с трансформацией лейкоэнцефалитов в рассеянный склероз. Установлено зависимость содержания основного белка миелина в ЦСЖ, сенсбилизации к нему и интатекальной продукции иммуноглобулинов G с течением заболевания. Выявлена системная и интратекальная супрессия Т-клеточного звена иммунитета у детей с хроническим течением. Определен характер нарушений процессов свободно-радикального окисления при различном течении лейкоэнцефалитов. Установлена значимость возраста пациента, многоочагового демиелинизирующего процесса ЦНС, ретробульбарного неврита и нарушений продукции половых гормонов на исходы лейкоэнцефалитов и разработаны критерии прогноза развития рассеянного склероза у детей. Представлена гипотетическая модель патогенеза развития инфекционных поражений белого вещества. Разработан алгоритм диагностики лейкоэнцефалитов, основанный на этапном использовании лучевых, нейрофизиологических, нейроэндокринных, иммунологических и биохимических методов, а также алгоритм лечения, предусматривающий дифференцированное применение этиотропной, патогенетической, иммунокорректирующей терапии и экстракорпоральных методов. Отработана система активной диспансеризации реконвалесцентов, основанная на дифференцированном мониторинге и проведении морфоструктурной, иммунологической, нейроэндокринной и биохимической диагностики в зависимости от характера течения и тяжести заболевания. Установлена зависимость исходов лейкоэнцефалитов от сроков начала лечения.

Практическая значимость. Рекомендована для практического здравоохранения рабочая классификация лейкоэнцефалитов, основанная на клиничко-этиологических и морфоструктурных характеристиках процессов в ЦНС, позволяющая унифицировать диагностику, осуществлять регистрацию пациентов и формировать реестр пациентов с данной патологией. Предложен алгоритм диагностики лейкоэнцефалитов у детей, включающий комплексную поэтапную оценку клиничко-лучевых, нейрофизиологических, нейроэндокринных, иммунологических и биохимических параметров, рекомендованный для использования в практике неврологов, инфекционистов и педиатров. Разработаны критерии прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей, основанные на построении логистической регрессионной модели и позволяющие

рассчитать вероятность развития рассеянного склероза в 91,7% случаев. Разработан алгоритм терапии лейкоэнцефалитов, основанный на дифференцированном применении этиотропной, иммунокорректирующей, патогенетической терапии, а также экстракорпоральных методов детоксикации, позволяющий улучшить исходы заболевания. Представлена научно-обоснованная схема диспансеризации реконвалесцентов лейкоэнцефалитов в зависимости клинических особенностей заболевания, а также морфоструктурных, нейроэндокринных, иммунологических и биохимических параметров.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди энцефалитов у детей лейкоэнцефалиты составляют до 75,8% и характеризуются развитием различного характера течения и исходов, зависящих от этиологии и возраста пациента.
2. В патогенезе лейкоэнцефалитов у детей имеет значение системный и интратекальный дисбаланс с развитием недостаточности Т-клеточного звена иммунитета и дефицита ИЛ-2 и ИФН- γ , а также дисрегуляция половых гормонов, что определяет характер течения заболевания и особенности морфоструктурных изменений.
3. Алгоритм диагностики и прогноза лейкоэнцефалитов, основанный на использовании лучевых, нейрофизиологических, нейроэндокринных, иммунологических и биохимических исследований, наряду с традиционным клинико-неврологическим осмотром, позволяют уточнять характер поражения белого вещества, выраженность демиелинизирующего процесса, наличие нейрональной дисфункции, аутоиммунных и гормональных нарушений и прогнозировать развитие рассеянного склероза в 91,7% случаев.
4. Алгоритм терапии и диспансеризации лейкоэнцефалитов у детей предусматривает дифференцированное применение этиотропных, иммунокорректирующих, патогенетических и экстракорпоральных методов детоксикации, приоритет выбора которых зависит от этиологии, характера течения и тяжести заболевания, что позволяет улучшить исходы нейроинфекционного процесса.

Личный вклад автора. Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автор лично осуществляла курирование большинства пациентов (95%), сбор, статистическую обработку и анализ клинической информации и результатов дополнительных методов исследования, полученных в ходе обследования больных (доля участия – 100%). Автором разработаны алгоритмы диагностики, лечения и диспансеризации ЛЭ у детей, осуществлён контроль их эффективности на основании клинико-неврологических, лучевых, нейрофизиологических, нейроэндокринных, иммунологических и биохимических данных.

Апробация работы. Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXVIII, XXIX, XXX, XXI, XXXII Итоговых научно-практических конференциях «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, март, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010); на Российском научно-практическом форуме «Актуальные проблемы педиатрии и иммунологии» (Санкт-Петербург, декабрь, 2005); на Всероссийской научно-практической конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные проблемы» (Санкт-Петербург, октябрь, 2005); на XIV Всероссийской конференции «Нейроиммунология» (Санкт-Петербург, май, 2005); на Российском научно-практическом форуме «Актуальные проблемы педиатрии и иммунологии» (Санкт-Петербург, декабрь, 2006); на Всероссийской научно-практической конференции «Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, октябрь, 2006); на I Национальной конференции с международным участием «Нейроинфекции» (Москва, май, 2007); на Юбилейной Всероссийской научно-

практической конференции «Актуальные проблемы смешанных инфекций у детей» (к 80-летию НИИДИ) (Санкт-Петербург, октябрь, 2007); на Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия» (Санкт-Петербург, октябрь, 2008); на XVII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, март, 2009); на 2-м Балтийском конгрессе по детской неврологии, посвященном 80-летию клиники СПбГПМА (Санкт-Петербург, июнь, 2009); на V, VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, ноябрь, 2010, 2011); на II Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, март, 2010); на VI Российской конференции «Нейроиммунопатология», (Москва, июнь, 2010); на I Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, декабрь, 2010); на Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010, 2011); на XVIII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, сентябрь, 2011), 8th International Society for Apheresis Congress (Vienna, Austria, 2011); на VI Международном Конгрессе Рациональная фармакотерапия-2011 (Санкт-Петербург, октябрь, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции «Рассеянный склероз и нейроинфекции: диагностика и дифференциальная диагностика» (Ярославль, декабрь, 2011); на заседаниях научных обществ неврологов Санкт-Петербурга, городских и областных научно-практических семинарах Санкт-Петербурга (2007, 2008, 2009, 2010). Работа выполнена при поддержке 2-х грантов в сфере научной и научно-технической деятельности комитета по науке и высшей школе правительства Санкт-Петербурга (2008) и благотворительного фонда «Здоровье и будущее детей».

Внедрение результатов исследований в практику. Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности клиники нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», отделений Детской клинической больницы №5 Санкт-Петербурга, детской областной клинической больницы Санкт-Петербурга а также в стационарах городов: Архангельска, Магадана, Ижевска, Тюмени, Брянска, Белгорода, Ухты, Мурманска, Хабаровска, Комсомольска-на-Амуре, Ставрополя, Сыктывкара, Вологды, Петрозаводска, Краснодара, Лесной Свердловской области. Всего получено 68 актов внедрения. Основные положения диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятий на кафедре инфекционных заболеваний у детей СПбГПМА ФПК и ПП.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 81 печатная работа, в том числе 18 в журналах, рекомендованных ВАК; 2 новых медицинских технологии; издана 1 монография, 4 пособия для врачей; получено 4 патента на изобретение: патент №2348411 от 10.03.2009 г. «Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей»; патент № 2407449 от 27.12.2010 г. «Способ прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков»; патент № 2372839 от 20.11.2009 г. «Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей»; патент №2295281 от 20.03.2007 г. «Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 296 с., состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов и 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 33 рисунками. Список литературы включает 394 источника, из них 150 отечественных и 244 иностранных авторов. В приложении представлены патенты, акты внедрения исследований в практику.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 302 ребенка с энцефалитами (ЭФ) в возрасте от 1 месяца до 17 лет, получавшие лечение в клинике НИИ детских инфекций в течение 2001-2010 гг. Диагностика ЭФ основывалась на наличии очаговых неврологических симптомов и установлении роли инфекционных возбудителей в их развитии, а также положительной динамики от проводимой терапии. Средний возраст больных с ЭФ составил $5,3 \pm 1,2$ лет, с преобладанием детей в возрасте от 13 до 17 лет (25,8%) и от 4 до 6 лет (22,1%). Наименьшей была группа пациентов в возрасте до 1 года - 9,9%. Среди больных с ЭФ мальчики составили 52,3%. Ежегодно в отделение нейроинфекций института госпитализировались от 25 до 44 пациентов с ЭФ (в среднем в год получали лечение $30,2 \pm 3,8$ детей). На основании комплексной клинико-лучевой и нейрофизиологической оценки локализации патологического процесса в ЦНС среди ЭФ были диагностированы: лейкоэнцефалиты (ЛЭ), панэнцефалиты (ПАНЭ) и полиоэнцефалиты (ПЭ). Основную группу составили пациенты с преимущественным поражением белого вещества - 229 больных (75,8%), у которых был диагностирован ЛЭ. В две группы сравнения вошли больные с преобладанием поражения серого вещества, у которых был диагностирован ПЭ - 51 больной (16,9%), а также 22 пациента (7,9%) с диффузным вовлечением структур ЦНС или ПАНЭ. Летальность при ЭФ за период 2001-2010 гг составила 1,3%, в том числе среди ЛЭ - 0,4%, ПАНЭ - 4,5%, а при ПЭ - 3,9%. Наблюдение за пациентами проводилось при госпитализации в остром периоде и/или при обострениях заболевания, а также амбулаторно в поликлинике НИИДИ. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в течение 1-10 лет и в среднем составило $5,5 \pm 1,8$ лет. Для оценки неврологического статуса использовалась шкала Дж. Курцке (1983) и шкала нарушения функциональных систем EDSS. Для оценки когнитивных нарушений проводилось психологическое тестирование с использованием стандартных шкал для оценки оперативной и краткосрочной памяти, таблиц Шульце и корректурой пробы Бурдона для оценки внимания. Оценка проводилась по 7 показателям: память, объем внимания, концентрация внимания, вработываемость, эффективность работы, психическая устойчивость. При снижении всех показателей до 25% диагностировалась легкая степень когнитивных нарушений, от 25 до 50% - средняя степень, более 50% - тяжелая.

Эффективность терапии оценивалась в 2 группах больных с ЛЭ. Пациенты основной группы (40 детей) получали следующую этиотропную терапию: при выявлении герпеса 1-2, 3 типа – ацикловир в дозе 30-45 мг/кг/сутки в/в, герпеса 4 типа – фамцикловир в дозе 10-20 мг/кг/сутки внутрь, герпеса 5, 6 типа – ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сутки в 2 введения в/в, при выявлении вируса клещевого энцефалита, краснухи, энтеровирусов - рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки в 2-3 приема внутрь, *V. burgdorferi* (B.b.) – цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сутки в/в, хламидий – пefлоксацин 15-20 мг/кг/сутки в/в. Длительность этиотропной терапии составила 10-14 дней. Параллельно с первых суток назначался человеческий рекомбинантный ИФН-альфа2, который вводится в/м в дозе 1 млн. МЕ ежедневно в течение 10-14 дней (детям старше 3 лет) и в дозе 500 тыс. МЕ 2 раза ректально (детям до 3 лет) - при остром течении; при затяжном и хроническом течении после основного курса препарат назначался 2 раза в неделю в течение 1 или 3 месяцев соответственно. Патогенетическая терапия включала: метилпреднизолон из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки 1 раз в день в/в ежедневно №3-5, затем - экстракорпоральные методы (плазмаферез) №3-4, затем – рекомбинантный интерлейкин-2 в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки №3-5, а после окончания курса - ВВИГ G из расчета 100-400 мг/кг массы тела в сутки 1 раз в день в/в ежедневно №3-5 (в зависимости от характера течения). Также назначались нейрометаболические и

симптоматические препараты. Группу сравнения составили 35 детей, которые получали стандартную этиотропную (ацикловир, цефотаксим), гормональную (преднизолон в дозе 2-5 мг/кг в сутки в/м, затем внутрь в течение 4-5 недель) и нейрометаболическую терапию (трентал, кавинтон, пирацетам). Группы были репрезентативны по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям.

Этиологическая диагностика ЭФ проводилась в лаборатории вирусных и молекулярно-генетических методов исследования (руководитель отдела – вед. н.с., д.б.н. Е.А. Мурина) и/или в лаборатории микробиологии человека ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела – вед. н.с., д.м.н. проф. А.С. Кветная), а также в лаборатории патоморфологических и тканевых методов с использованием иммуноцитохимических методов исследования лимфоцитов крови и клеток ЦСЖ (руководитель отдела – вед. н.с., д.м.н. В.В. Власюк). Среди этиологических факторов ЭФ вирусная инфекция составила 76,4% с доминированием вирусов семейства герпеса. Наиболее часто регистрировались ветряночные ЭФ, составившие 21,9%, реже наблюдалась смешанная герпесвирусная инфекция – в 11,6%, а также ЭФ, вызванные вирусом клещевого энцефалита (КЭ) - в 9,3% случаев. Бактериальная этиология наблюдалась в 8,7% случаев с доминированием *V.b.* Анализ этиологической структуры за 10 лет показал увеличение случаев ЭФ с 2006 по 2010 гг, по сравнению предыдущим 5-летним периодом на 7,2% в результате роста ветряночных ЭФ на 24,1% и ЭФ смешанной герпесвирусной этиологии на 20%.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и/или спинного мозга выполнялась всем детям с очаговыми нарушениями в неврологическом статусе при поступлении в стационар, а в последующем через 3, 6, 12 месяцев, а далее - при необходимости до стабилизации или полного регресса изменений. МРТ проводилась на сверхвысокопольных томографах 1,5 и 3 Тесла на базах: СПб МАПО (на томографе Signa Infinity Echo-Speed, фирмы General Electric), международной клиники «МЕДЕМ» (на томографе GE Signa HDx, фирмы General Electric), Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (на томографе Achiva, фирмы Philips), Российско-финского медицинского холдинга «АВА-ПЕТЕР-Скандинавия» (на томографе Signa Infinity Echo-Speed, фирмы General Electric) (руководитель – д.м.н., проф. Т. Н. Трофимова). Количество срезов составляло 9-24 для различных режимов при толщине 5 мм и расстоянии между срезами 2 мм. Программа лучевого обследования включала методики следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR, DWI и PWI для получения PD, T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях. При проведении DWI (диффузионно-взвешенного изображения) оценивали измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Всем больным проводилось контрастное усиление изображения с использованием препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг вводимого внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга. На аксиальных срезах определялась площадь поражения паренхимы мозга и линейные размеры очагов патологического сигнала. За площадь поражения паренхимы мозга принималось отношение суммы площадей всех участков патологического МРС к общей площади мозга на данном уровне сканирования с учетом максимального показателя. Измерения линейных размеров очагов проводилось по стандартной методике с учетом максимального диаметра участков измененного МРС. 34 детям проводилась одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H МРС), выполненная на высокопольном аппарате (1,5 Тесла, Magnetom Vision). 12 пациентам с хроническим течением ЭФ проводилась позитронно-эмиссионная томография головного мозга для оценки выраженности метаболических нарушений корковых и подкорковых структур головного мозга на позитронно-эмиссионном томографе фирмы «Scanditronix» PC2048-15B с [^{18}F]-2-фтор-2-дизокси-Д-глюкозой на базе Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН по стандартной

методике с построением 15 аксиальных срезов при разрешающей способности 6,5 мм и с реконструкцией изображения в сагиттальной и коронарной плоскостях.

Нейрофизиологические исследования проводились в лаборатории функциональных и лучевых методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела нейрофизиологических и лучевых методов исследования – вед. н.с., д.м.н. В.Н. Команцев) и включали исследование мультимодальных вызванных потенциалов на 4-х канальный электронейромиограф «НейроМВП» фирмы «Нейрософт» (Россия), а также проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) на 19-канальном электроэнцефалографе «Мицар» (Россия), дуплексного сканирования на ультразвуковых аппаратах: Toshiba Xario модель SSA-660A и Aloka SSD-3500 и/или доплерографическое обследование сосудов головного мозга на доплерографе фирмы «Ангиоплюс» (Россия). ЭЭГ, доплерография и/или дуплексное сканирование сосудов головного мозга проводились при поступлении и при выписке, а в дальнейшем – по показаниям. Исследование вызванных потенциалов (ВП): при поступлении, при выписке, затем - через 3, 6 и 12 месяцев, а при хроническом течении ежегодно (при стабильном состоянии), а также при обострениях. Исследовались акустические стволовые ВП (АСВП), соматосенсорные ВП на стимуляцию большеберцового (ССВП n. tibialis) и срединного нервов (ССВП n. medianus), зрительные ВП (ЗВП) на реверсивный шахматный паттерн по стандартной методике [Maugiere F., et al., 1999] и когнитивные вызванные потенциалы (КВП). Запись КВП проводилась детям в возрасте от 9 до 17 лет по стандартной методике на тональный стимул длительностью 50 мс, интенсивностью 80 дБ с бинауральным предъявлением. Отклонения от нормативных значений латентности и амплитуды P300 рассчитывались по литературным данным [Гнездицкий В.В. и соавт, 2003; Naganuma Y., 1991].

Биохимические исследования проводились в биохимической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель отдела клинической лабораторной диагностики – вед.н.с., д.б.н. Л.А. Алексеева). Исследования включали определение альбумина и иммуноглобулина G методом турбидиметрического иммуноанализа в сыворотке крови и ЦСЖ параллельно с последующим расчетом индекса интратекального синтеза (ИИС) IgG. У 60 детей с ЛЭ было проведено исследование белково-пептидного состава ЦСЖ методом гель-фильтрации на сефадексе G-50. Исследовались гормоны стресса (кортизол и соматотропный гормон), тиреоидной группы (тиреотропный гормон, Т3, Т4), половые гормоны гипофиза и желез (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, пролактин). Исследования гормонального статуса осуществлялось 3 раза (при поступлении, через 14 дней и перед выпиской). Уровень гормонов в крови определялся методом ИФА с использованием наборов фирмы Хема-Медика на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 2100. Исследования интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) в сыворотке крови, лимфоцитах и ЦСЖ проводились при поступлении, через 10-14 дней, через 1 и 2 месяца (ст.н.с., д.б.н. Л.В. Говорова). С целью выявления степени повреждения эндотелия сосудов, проводилось определение количества циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (1999). Для изучения состояния гемостаза определяли содержание Д-димера количественным методом, основанным на латексной агглютинации с использованием тест-систем «D-Dimer Test» компании Ф. Хоффман Ля-Рош (Швейцария) на иммунохимическом экспресс анализаторе Кардиак Ридер (Cardiac Reader) производитель: Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов проводилось на базе СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в лаборатории гемостазиологии (зав. лабораторией к.м.н. М.И. Кадинская), 3-4хкратно: при поступлении (1-3 сутки), через 20-21 и 42-45 дней, а при хроническом течении ЛЭ дополнительно в ремиссию и в обострение.

Иммунологические исследования проводились в иммунологической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА России (д.м.н., проф. Г.Ф. Железникова) и в ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Исследования осуществлялись всем больным 2-4хкратно: при поступлении в стационар, через 3-4 недели, у пациентов с хроническим течением дополнительно: в ремиссию и обострение. Для оценки сенсibilизации лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на основной белок миелина (ОБМ) в концентрации 2,5 мг/мл и 15 мг/мл в 7-суточной культуре клеток применялся диагностикум ОБМ «Sigma» (США). Исследовалось содержание IgM и G к ОБМ в крови с использованием диагностикума «Навина» (Москва). Для определения уровня Ig к ОБМ в образце рассчитывали соотношение оптической плотности образца и оптической плотности отрицательного контроля, полученный коэффициент измерялся в условных единицах (у.е.) и он был ≤ 1 для сывороток здоровых лиц. Определялась спонтанная и индуцированная продукция в культуре клеток крови и содержание в сыворотке крови и ЦСЖ цитокинов: ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-4 методом ИФА. Для проведения ИФА использовались тест-системы ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин» (СПб). При исследовании индуцированной продукции ИНФ- γ в культуре клеток применялся вирус болезни Ньюкастла и фитогемагглютинин, для ИЛ-10 и ИЛ-4 - фитогемагглютинин, а для ФНО- α – пирогенал. Фенотипирование лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) проводилось методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Calibur, использовались моноклональные антитела производства компании Becton Dickinson (США), а также с помощью панели моноклональных антител серии ИКО производства НПЦ «Медбиоспектр» (Москва) в лимфоцитотоксическом тесте [Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998]. Содержание Ig трех основных классов (A, M, G) определяли турбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы Sentinel (Италия). Турбодиметрическим методом определяли содержание в крови и ЦСЖ циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), используя полиэтилен гликоль 6000 (Serva, США). Концентрации IgE в крови проводилась методом ИФА с использованием диагностикума «Вектор Бест» (Новосибирск). Функциональную активность лейкоцитов определяли в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) спонтанной и индуцированной фитогемагглютинином «Sigma» (США). В крови определялось содержание фракций комплемента (C3, C3a, C5a, C4, C5) методом ИФА 2-4хкратно: при поступлении и при выписке, в обострение и в ремиссию, производитель тест-систем ООО «Цитокин» (СПб). В ЦСЖ определялось количественное содержание основного белка миелина (ОБМ) методом ИФА с использованием тест-системы Beckman Coulter Company (США).

Анализ полученных данных выполнялся с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Проводился расчет средних величин, стандартного отклонения. Результаты проводимых клинических и лабораторных исследований также оценивали в сопоставлении с группой сравнения и в динамике повторных исследований на фоне проводимой терапии методом парного корреляционного теста. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена. При проведении корреляционного анализа связь оценивали как сильную при значении $r \geq 0,7$, умеренную при $r = 0,69-0,3$, легкую – при $r \leq 0,3$. При наличии достоверной связи между признаками проводился дискриминантный анализ с построением логистической регрессионной модели. Для оценки достоверности различий применялся F-критерий Фишера, χ^2 -Пирсона, t-критерий Стьюдента. Достоверность данных считали при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика лейкоэнцефалитов. Анализ длительности нарастания клинической симптоматики, а также наличие или отсутствие обострений у 229 детей с ЛЭ позволил установить 3 варианта течения: острое, затяжное и хроническое. Острое течение имело место у 56,7% детей (130 больных), из них у 60 детей (46,2%) при проведении МРТ были выявлены очаговые изменения в белом веществе головного мозга (1 группа), у 70 детей (53,8%) очагов не было выявлено (2 группа). Затяжное течение ЛЭ наблюдалось у 19,7% (45 больных) и хроническое - у 54 (23,6%). Пациенты с затяжным и хроническим течением составили 3 и 4 группы. Острое течение ЛЭ характеризовалось монофазным быстрым нарастанием неврологических симптомов в среднем $3,1 \pm 0,4$ суток, с последующей стабилизацией на протяжении 1-10 дней (в среднем $4,2 \pm 1,4$ дней) и дальнейшим регрессом симптомов. Отсутствовали достоверные различия в длительности нарастания симптоматики при остром течении у пациентов двух группах. Больные с острым течением госпитализировались в течение первой недели заболевания (в среднем на $1,6 \pm 0,8$ сутки). Клиническая картина при остром течении ЛЭ вне зависимости от данных МРТ характеризовалась высокой частотой общеинфекционной, общемозговой и менингеальной симптоматики (табл.1). Однако наблюдались различия в развитии очаговых неврологических симптомов. Так, у детей 1 группы преобладали мозжечковые нарушения (84,3%) и пирамидные расстройства (55,7%), имеющие чаще рефлекторный характер, а парезы наблюдались только у 11,4% пациентов. У 35,7% детей наблюдалось нарушение сознания до уровня оглушения, а оценка по шкале EDSS в разгар болезни в среднем составила $4,2 \pm 0,5$ балла. При остром течении ЛЭ с наличием очагов на МРТ (2 группа) неврологическая симптоматика была более тяжелой по сравнению с пациентами 1 группы, а оценка по шкале EDSS составила $6,4 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,05$). Достоверно чаще развивались парезы и нарушения функции краниальных нервов. Период обратного развития симптомов был продолжительнее ($2,1 \pm 0,6$ и $4,5 \pm 1,1$ месяца, $p < 0,01$), что свидетельствовало о прямой корреляции между выраженностью структурных нарушений и сроками выздоровления. При остром течении ЛЭ у пациентов обеих групп наиболее часто встречалось изолированное поражение структур головного мозга в отличие от поражения спинного мозга с развитием энцефаломиелита (ЭМ) (табл. 2).

Затяжное течение ЛЭ характеризовалось более продолжительным периодом нарастания симптомов длительностью от 2 недель до 4 месяцев (в среднем $3,2 \pm 0,4$ месяца) и периодом регресса от 6 до 12 месяцев (в среднем $7,6 \pm 1,4$ месяцев). У 86,7% детей нарастание симптомов характеризовалось мультифазностью и развитием повторных обострений, возникающих через 2 недели - 4 месяца (в среднем через $1,5 \pm 0,2$ месяца) после первого эпизода болезни. При затяжном течении во всех случаях при МРТ исследовании определялись очаговые изменения в белом веществе головного мозга. Как правило, повторные обострения характеризовались более выраженными неврологическими нарушениями по сравнению с первым эпизодом, а оценка по шкале EDSS составила $7,1 \pm 0,9$ балла. Почти в $\frac{1}{2}$ случаев отсутствовали общеинфекционные и общемозговые симптомы. Для затяжного течения было характерно более частое поражение спинного мозга (56,6%) по сравнению с пациентами 1 и 2 групп.

При хроническом течении ЛЭ продолжительность нарастания неврологической симптоматики была более 6 месяцев, а в среднем - $9,2 \pm 1,5$ месяцев. На момент госпитализации в клинику института длительность заболевания у 11,1% больных составила от 1 до 6 месяцев, у 25,9% - от 6 месяцев до 1 года, а у 35,2% - более 1 года. У 27,8% пациентов продолжительность болезни по анамнезу установить не представлялось возможным, но данные МРТ свидетельствовали о более длительном течении заболевания,

чем это можно было выяснить при сборе анамнеза. У всех больных с хроническим течением наблюдалось мультифазное течение заболевания с развитием обострений. В 90,7% случаев пациенты в дебюте заболевания имели «стертую» клиническую картину с кратковременностью первых симптомов в виде нечеткости изображения, расстройств чувствительности и координации. В 37,1% случаев «провокаторами» манифестации заболевания были различные стрессовые ситуации. Наиболее часто диагностировались оптикоэнцефаломиелит и оптикоэнцефалит, составившие 79,6%. Демиелинизирующий процесс распространялся не только на структуры ЦНС, но и вовлекал краниальные, а особенно часто зрительные нервы (табл. 2).

Таблица 1.

Частота клинических симптомов при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей, n=229 (абс. ч./%)

Симптомы	Острое (без очагов) 1 гр., n=70	Острое (с очагами) 2 гр., n=60	Затяжное течение 3 гр., n=45	Хроническое течение 4 гр., n=54	ВСЕГО
Общеинфекционные	65 / 92,3	55 / 91,6**	22 / 48,9	6 / 11,1◇	148 / 64,6
Менингеальная	58 / 82,9	54 / 90	40 / 88,9□	5 / 9,3◇	158 / 69
Общемозговые	60 / 85,7	52 / 86,7**	20 / 44,4	8 / 14,8◇	140 / 61,1
Мозжечковые	59 / 84,3	53 / 83,3	43 / 93,3	54 / 100	209 / 91,3
Рефлекторные	39 / 55,4	18 / 30	6 / 13,3	32 / 59,3	95 / 41,5
Парезы	8 / 11,4*	42 / 70	39 / 86,7	22 / 40,7	111 / 48,5
Чув-ть поверхностная ¹	2 / 2,9	15 / 25**	26 / 55,8□	54 / 100◇	96 / 41,9
Чув-ть глубокая ¹	-	3 / 5,0	5 / 11,1□	40 / 74,1◇	48 / 21
Нарушения 2 пары	-	-	7 / 15,6	32 / 59,3◇	39 / 17
Нарушения других ЧН	5 / 7,1*	39 / 65	31 / 68,8	40 / 74,1	115 / 50,2
Тазовые расстройства	5 / 7,1	11 / 18,3	16 / 35,6	20 / 37	52 / 22,7
Судороги	2 / 2,9	2 / 3,3	5 / 11,1	3 / 5,6	14 / 6,1
Оглушение (13-14 б) ²	25 / 35,7	16 / 26,7	5 / 11,1	-	46 / 20,1
Сопор-кома (8-12 б) ²	-	2 / 3,3	2 / 4,4	-	4 / 1,7
Оценка по EDSS	4,2±0,5*	6,4±0,6	7,1±0,9	6,0±0,9	5,9±0,7

¹ - нарушения чувствительности; ² - оценка по шкале Глазго в баллах.

*- достоверные различия между 1 и 2 группой, p<0,05; ** - между 2 и 3 группой, p<0,05;

□ - достоверные различия между 3 и 4 группой, p<0,05; ◇ - между 2 и 4 группой, p<0,05.

Таблица 2.

Частота вовлечения различных структур нервной системы при лейкоэнцефалитах у детей, n=229 (абс. ч. / %)

Характер течения / Синдромы	Острое (без очагов) 1 гр., n=70	Острое (с очагами) 2 гр., n=60	Затяжное течение 3 гр., n=45	Хроническое течение 4 гр., n=54	ВСЕГО
энцефалит	65 / 92,9	48 / 80*	20 / 44,4□	4 / 7,4◇	137 / 59,8
энцефаломиелит	5 / 7,1	11 / 18,3	15 / 33,3	15 / 27,7	46 / 20,1
оптикоэнцефалит	-	-	6 / 13,3	5 / 9,3	11 / 4,8
ОЭМ ¹	-	-	1 / 2,2□	28 / 51,9◇	29 / 12,7
ЭМПР ²	-	1 / 1,7	3 / 6,6	2 / 3,6	6 / 2,6

¹ - оптикоэнцефаломиелит; ² - энцефаломиелополирадикулоневрит

*- достоверные различия между 2 и 3 группами, p<0,05; □ - между 3 и 4 группами, p<0,05;

◇ - достоверные различия между 2 и 4 группами, p<0,05.

В отличие от ЛЭ для ПАНЭ была характерна многосимптомность клинических проявлений, связанных с поражением, как белого, так и серого вещества ЦНС. При ПАНЭ в 68,2% случаев наблюдалось хроническое течение и только в 18,2% - затяжное,

а в 13,6% - острое. У 81,8% пациентов нарастание очаговой симптоматики было постепенным с развития когнитивных нарушений, судорог и очаговых симптомов при отсутствии расстройств сознания. При остром течении ПАНЭ наблюдались судороги и нарушения сознания, гемипарезы и мозжечковые расстройства и диагноз был установлен с учетом данных МРТ обследования. У 1 пациента заболевание укладывалось в клиническую картину ЛЭ Харста, а на МРТ определялись участки геморрагического пропитывания в субкортикальных отделах лобных и теменных долей. Особенностью ПАНЭ у детей до 2 лет было наличие врожденной инфекции ЦНС. При ПЭ преобладало острое течение в 72,5% случаев. Наиболее частыми симптомами были судороги (96,1%) и нарушения сознания в 80,4% случаев (табл. 3). Наблюдалось развитие парезов и мозжечковых нарушений, а расстройства чувствительности возникали только у 7,8% детей. Анализ клинической симптоматики у пациентов с ЛЭ, ПЭ и ПАНЭ позволил выявить большую частоту достоверных различий между ЛЭ и ПЭ (83,3%), чем между ЛЭ и ПАНЭ (33,3%).

Таблица 3.

Особенности клинической симптоматики при лейко-, полио- и панэнцефалитах
(абс. ч./%)

Симптомы	ЛЭ ¹ n=54	ПЭ, n=51	ПАНЭ, n=22
Рефлекторные нарушения	32 / 59,3	5 / 9,8*	-*
Парезы	22 / 40,7	46 / 90,2*	22 / 100*
Расстройства чувствительности	54 / 100	4 / 7,8*	8 / 36,4
Мозжечковые нарушения	54 / 100	47 / 92,1	20 / 90,9
Когнитивный дефицит легкой и средней степени	16 / 29,6	10 / 19,6	7 / 31,8
Когнитивный дефицит тяжелой степени	-	8 / 15,7	15 / 68,2*◇
Гиперкинезы	1 / 1,9	12 / 23,5*	4 / 18,1
Акинетико-ригидный синдром	-	7 / 13,7	6 / 27,3
Судороги	3 / 5,6	49 / 96,1	14 / 63,6*
Тазовые нарушения	15 / 27,7	3 / 5,9	6 / 27,2
Нарушение функции 2 пары	32 / 59,3	-*	2 / 9,1
Нарушение функции др. краниальных нервов	40 / 74,1	24 / 47,1*	13 / 59
Расстройство сознания	-	41 / 80,4*	5 / 22,7◇

¹ - ЛЭ с хроническим течением

*-достоверные различия между ЛЭ и ПЭ и ЛЭ и ПАНЭ, p<0,05;

◇- достоверные различия между ПАНЭ и ПЭ, p<0,05.

Дети с ЛЭ имели возраст от 1 года до 17 лет. Наблюдалось увеличение случаев заболевания в возрасте от 13 до 17 лет (31,9%) и от 4 до 6 лет (27,5%) (табл. 4). Выявлены возрастные особенности ЛЭ у детей в зависимости от характера течения. Так, если среди детей с острым течением ЛЭ, преобладал возраст от 4 до 6 лет (32,9% и 41,7% соответственно), то у пациентов с хроническим - от 13 до 17 лет (63%, p<0,05). Установлены достоверные различия между средним возрастом детей с хроническим и острым течением ЛЭ. Также наблюдались изменения в половом составе у детей с разным течением ЛЭ. Так, при остром течении ЛЭ девочки составили 40%, а при затяжном и хроническом - 67,6-71,1%. Высокая частота хронического течения ЛЭ среди детей старше 13 лет и преобладание девочек, подтверждало влияние полового созревания на течение и исходы инфекционного демиелинизирующего процесса. В отличие от ЛЭ, ПАНЭ чаще развивались у детей до 3 лет (86,4%), а самой многочисленной была группа до 1 года. У детей первого года наблюдалось с равной частотой развитие ПАНЭ и ПЭ (рис. 1). Данный факт свидетельствует, что дети младшего возраста более склонны к формированию диффузного поражения ЦНС и вовлечению нейрональных структур, как правило, некротического характера. Кроме того, именно в этом возрасте наиболее часто ма-

нифестировали врожденные ЭФ, отличающиеся тотальным поражением структур головного мозга. В остальных возрастных группах чаще регистрировались ЛЭ. Однако в возрасте от 7 до 12 лет 1/3 случаев составили ПЭ. Средний возраст детей с ПАНЭ был меньший ($1,6 \pm 0,2$ лет, $p < 0,01$) по сравнению с ПЭ ($5,7 \pm 0,8$ лет) и ЛЭ.

Таблица 4.

Возрастная структура лейкоэнцефалитов у детей, $n=229$ (абс.ч./%)

Характер течения / Возраст	1-3 года	4-6 лет	7-9 лет	10-12 лет	13-17 лет	Средний возраст (лет)
Острое (без очагов) 1 гр.	9 / 12,9	23 / 32,9	11 / 15,7	10 / 14,3	17 / 24,3	$6,8 \pm 1,1^*$
Острое (с очагами) 2 гр.	10 / 16,7	25 / 41,7	6 / 10	10 / 16,7	9 / 15	$6,1 \pm 0,9^*$
Затяжное, 3 гр.	11 / 24,4	7 / 15,6	10 / 22,2	4 / 8,9	13 / 28,9	$8,8 \pm 1,6$
Хроническое, 4 гр.	5 / 9,3	8 / 14,8	3 / 5,6	4 / 7,4	34 / 63	$13,3 \pm 2,2$
ВСЕГО	35 / 15,3	63 / 27,5	30 / 13,1	28 / 12,2	73 / 31,9	229/100

*- достоверные различия с 4 группой, $p < 0,05$

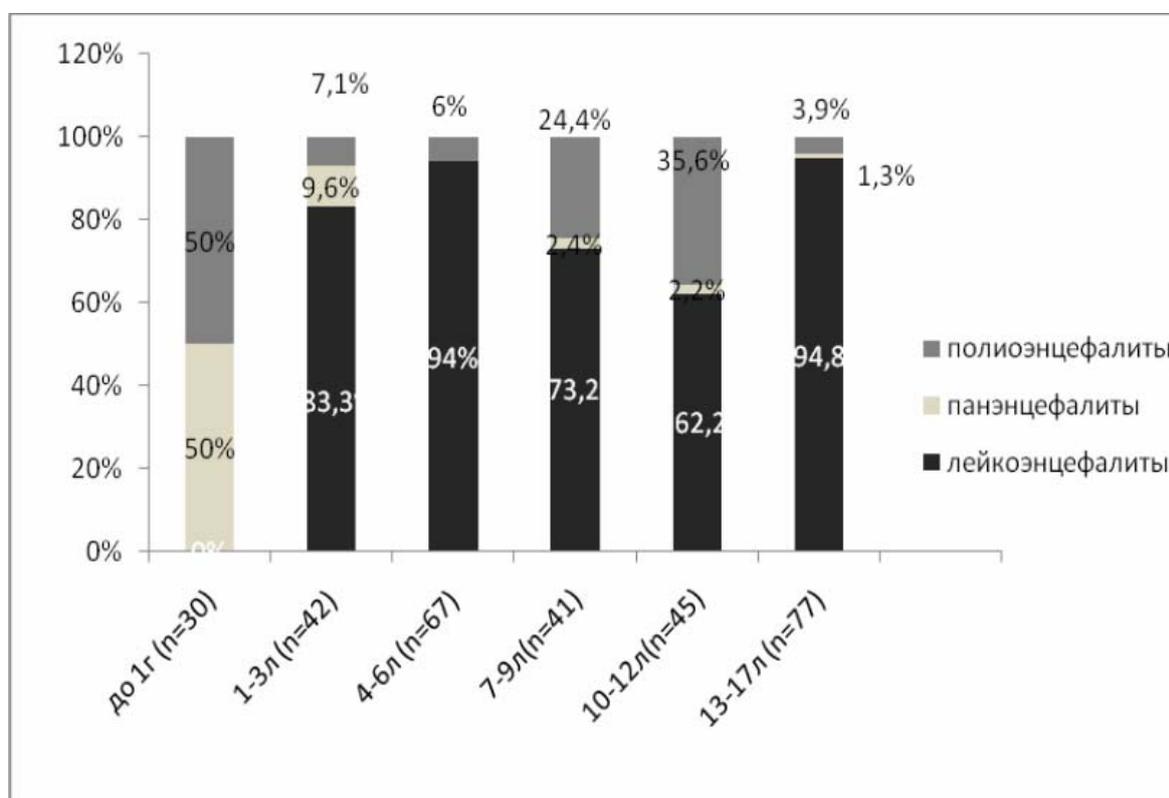


Рис. 1. Частота лейко-, полио- и панэнцефалитов в различных возрастных группах

Анализ этиологической структуры ЛЭ позволил установить в 74,2% случаев вирусную этиологию, у 10% - бактериальную, у 5,7% - вирусно-бактериальную, а у 10% детей инфекционный фактор был не определен (табл. 5). Была установлена зависимость между этиологией, характером течения и морфоструктурными особенностями ЛЭ. При ЛЭ, вызванных ВВЗ, очаговые изменения в белом веществе выявлялись лишь в 9,4% случаев, а при ВЭБ, ЦМВ или ВГ-6 типа в 100% случаев. Достоверные различия были получены между двумя группами детей с острым течением ЛЭ по частоте ветряночных ЭФ, доминирующих среди пациентов 1 группы. У пациентов с затяжным течением среди этиологических факторов наиболее часто регистрировалась В.б. (28,9%). У детей с хроническим течением ЛЭ в 48,1% случаев была установлена смешанная герпесвирусная инфекция, характеризующаяся активацией нескольких хронически персистирующих вирусов этого семейства. У большинства детей с хроническим течением ЛЭ (80,7%) ус-

тановлено сочетание вирусов ВГ-6 и ВЭБ; у 2-х детей наблюдалась активация ВГ-6, ВЭБ и ЦМВ, а у 3-х пациентов – ВГ-6, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ. Смешанная герпесвирусная инфекция ВЭБ и ВГ-6 в 83,3% случаев была причиной развития РС. Высокая частота ВГ-6 и ВЭБ в этиологии хронического течения ЛЭ и РС, вероятно, обусловлена их способностью инфицировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), что приводит к нарушению иммунного ответа, развитию иммунопатологических процессов и длительной персистенции возбудителей. Кроме того, активация нескольких агентов создает трудности их терапии и эрадикации. В отличие от ЛЭ, при ПЭ в 45,1% случаях были вызваны вирусом КЭ, а в 23,5% - ВПГ. В развитии ПАНЭ принимала участие смешанная герпесвирусная, ЦМВ и реже - вирусно-бактериальная инфекции.

Таблица 5.

Этиологическая структура при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей, n=229, (абс.ч./%)

Этиология / Характер течения	Острое (без очагов), 1 гр. n=70	Острое (с очагами), 2 гр. n=60	Затяжное течение, 3 гр., n=45	Хроническое течение, 4 гр., n=54	ВСЕГО n=229
ВГ-6 типа	-	2 / 3,3	1 / 2,2	8 / 14,8 \diamond	11 / 4,8
ВЭБ	-	6 / 10	6 / 13,3	7 / 13	19 / 8,3
ЦМВ	-	-	-	2 / 3,7	2 / 0,9
ВВЗ	56 / 80*	6 / 10	2 / 4,4	-	64 / 27,9
ВПГ	2 / 2,9	2 / 3,3	-	1 / 1,9	5 / 2,3
СГВИ ¹	-	3 / 5	1 / 2,2 \square	26 / 48,1 \diamond	30 / 13,1
энтеровирус	3 / 4,3	10 / 16,7	4 / 8,9	-	17 / 7,4
вирус КЭ	4 / 5,7	1 / 1,7	-	-	5 / 2,3
вирус краснуха	-	1 / 1,7	1 / 2,2	-	2 / 0,9
парвовирус В 19	-	2 / 3,3	-	-	2 / 0,9
вирус гриппа	1 / 1,4	2 / 3,3	-	-	3 / 1,3
аденовирус	1 / 1,4	1 / 1,7	-	-	2 / 0,9
вирусно-вирусная	-	3 / 5	2 / 4,4	3 / 5,6	8 / 3,4
стрептококк гр. А	-	3 / 5	-	-	3 / 1,3
<i>B. burgdorferi</i>	3 / 4,3	4 / 6,7	5 / 11,1	4 / 7,4 \diamond	16 / 7
хламидии	-	-	1 / 2,2	-	2 / 0,9
микоплазмы	-	-	1 / 2,2	1 / 1,9	2 / 0,9
вирусно-бактериальная	-	5 / 8,3	8 / 17,8 \square	-	13 / 5,7
неуточненная	-	8 / 13,3	13 / 28,9 \square	2 / 3,7	23 / 10

¹СГВИ – смешанная герпесвирусная инфекция;

*- достоверные различия между 1 и 2 группой, p<0,05;

\square - достоверные различия между 3 и 4 группой, p<0,05;

\diamond - достоверные различия между 2 и 4 группой, p<0,05.

Взаимосвязь характера течения ЛЭ от инфицирования тем или иным вирусом этого семейства можно объяснить различной тропностью, скоростью репликации герпесвирусов, а также степенью цитопатического воздействия на клетки ЦНС. Так, известно, что наибольшей скоростью репликации обладают альфа-герпес вирусы, по сравнению с бета- и гамма-вирусами. Однако среди альфа-вирусов герпеса имеются существенные различия в степени цитопатического действия на ЦНС. Так, если для ВПГ характерен выраженный цитопатический эффект, вызывающий некроз мозговой ткани, то для ВВЗ цитопатическое действие выражено существенно меньше [Исаков В. А., 2006; Покровский В. И., Лобзин Ю.В., 2007]. В связи с этим очевидно, что ВПГ у наших пациентов чаще был связан с ПЭ, нередко протекающими с некрозом коры и субкортикальных отделов,

а для ВВЗ, было характерно острое течение ЛЭ при отсутствии очаговых изменений при МРТ. В отличие от альфа-герпес вирусов, гамма- и бета- вирусы характеризуются персистенцией, как в лимфоцитах, так и в клетках глии, в частности, в олигодендроцитах, участвующих в синтезе миелина [Shoji H., 2002; Opsahl M.L., et al., 2005]. Все это создает условия для развития хронического демиелинизирующего процесса, в развитии которого наиболее часто принимают участие ВГ-6 типа и ВЭБ.

Установлена зависимость клинических исходов ЛЭ от характера течения и наличия очагов на МРТ. Выявлено, что в 1 группе детей в 94,3% случаев наблюдалось полное восстановление без дефицита, а у пациентов 2 группы - в 55% случаев (табл. 6). У детей с затяжным течением в 84,4% случаев наблюдалось развитие легкого дефицита от 1 до 2,5 баллов по шкале EDSS. Тяжелый дефицит отмечался в 2,2% случаев при локализации очагов в области моста. Установлено, что длительность регресса симптомов коррелирует со степенью демиелинизации в очагах ($r=0,62$). При хроническом течении ЛЭ, несмотря на значительно большую длительность заболевания, в исходе в большинстве случаев также преобладал неврологический дефицит до 2,5 баллов (42,6%). Выздоровление наблюдалось только в 5,5% случаев и характеризовалось, как отсутствием обострений, так и исчезновением очагов на МРТ, а прогрессирование болезни и трансформация в РС - у 44,4% детей. В остальных случаях отмечалась клиничко-лучевая ремиссия длительностью от 1-9 лет (в среднем $4,8 \pm 1,6$ лет). При ПЭ было характерно развитие эпилепсии в исходе заболевания в 50%, а также неврологического дефицита средней или тяжелой степени. При ПАНЭ у 77,3% детей выявлялись когнитивные нарушения различной степени тяжести.

Таблица 6.

Клинические исходы лейкоэнцефалитов в зависимости от характера течения, $n=229$,
(абс.ч./%)

Исходы / Характер течения	Острое (без очагов) 1 гр. $n=70$	Острое (с очагами) 2 гр. $n=60$	Затяжное течение 3 гр., $n=45$	Хроническое течение 4 гр., $n=54$
Выздоровление без дефицита	66 / 94,3*	33 / 55**	3 / 6,7	3 / 5,5◇
Легкий дефицит (EDSS до 2,5 б)	4 / 5,7*	25 / 41,7	38 / 84,4	20 / 37
Средний (EDSS от 3 до 5,5 б)	-	2 / 3,3	3 / 6,7	5 / 9,3
Тяжелый (EDSS 6,0 и более б)	-	-	1 / 2,2	2 / 3,7
Когнитивный дефицит ¹	-	-	3 / 6,7	15 / 27,8◇
Рассеянный склероз	-	-	-	24 / 44,4 □◇

¹ - когнитивный дефицит легкий или средней степени тяжести

* - достоверные различия между 1 и 2 группой, $p<0,05$; ** - между 2 и 3 группой, $p<0,05$

□ - достоверные различия между 3 и 4 группами, $p<0,05$; ◇ - между 2 и 4 группами, $p<0,05$.

Таким образом, клиническая картина, характер течения и исходы ЛЭ у детей зависят от этиологии и возраста, и имеют особенности по сравнению с ПАНЭ и ПЭ. К наиболее неблагоприятным исходам хронического течения ЛЭ относится РС, связанный со смешанной герпесвирусной этиологией (ВЭБ и ВГ-6 типа).

Морфоструктурная характеристика лейкоэнцефалитов. МР картина при ЛЭ характеризовалась наличием очагов, имеющих преимущественную локализацию в белом веществе ЦНС различного диаметра и количества в 69,4% случаев. Наиболее часто встречались многоочаговые (или диссеминированные) ЛЭ с наличием 2 и более очагов (86,2%), реже отмечалось диффузное (5%) и одноочаговое (8,8%) поражение белого вещества. Размеры очагов колебались от 3 мм до 5 см, но в 89,3% не превышали

2 см. Выявлены особенности лучевой картины ЛЭ при различном течении (табл.7). Так при остром течении ЛЭ в 78,3% случаев наблюдалось небольшое количество очагов (до 5), а у 18,3% детей - только 1 очаг, который в 63,6% случаев определялись только при DWI-ИП и не выявлялся на FLAIR-ИП, что было связано с большей чувствительностью этой программы в диагностике инфекционных поражений белого вещества. Среднее количество очагов в группе составило $3,8 \pm 1,5$. Очаги локализовались чаще в субкортикальных отделах (41,7%), реже перивентрикулярно и инфратенториально, а в 46,7% случаях также выявлялись в базальных ганглиях и коре. Отличительной особенностью острого течения было редкое расположение очагов в мозолистом теле ($p < 0,02$ и $p < 0,01$, соответственно с затяжным и хроническим течением). Накопление контраста в очагах наблюдалось только в 1/2 случаев, а наличие очагов на T1-ВИ в 26,7% случаев ($p < 0,05$ с затяжным и хроническим течением). Явления масс-эффекта наблюдались у 75% детей, что было обусловлено преобладанием воспалительно-отечного компонента на фоне «негрубого» нарушения ГЭБ.

Таблица 7.

Частота лучевых паттернов при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей (абс ч. / %)

Лучевые паттерны / Характер течения	Острое, n=60	Затяжное, n=45	Хроническое, n=54	P1	P2	P3
Локализация очагов						
Мозолистое тело	1 / 1,7	21 / 46,7	49 / 90,7	<0,02	<0,05	<0,01
Базальные ганглии	23 / 38,3	2 / 4,4	4 / 7,4	<0,05	>0,05	<0,05
Кора	5 / 8,3	2 / 4,4	2 / 3,7	>0,05	>0,05	>0,05
Субкортикальные отделы	25 / 41,7	17 / 37,8	20 / 37	>0,05	>0,05	>0,05
Перивентрикулярно	15 / 25	20 / 44,4	45 / 83,3	>0,05	>0,05	<0,05
Ствол и мозжечок	12 / 20	30 / 66,7	46 / 85,2	>0,05	>0,05	<0,05
Спинной мозг	6 / 10	20 / 44,4	40 / 74,1	<0,05	<0,05	<0,02
Количество очагов						
1 очаг	11 / 18,3	2 / 4,4	1 / 1,9	>0,05	>0,05	>0,05
до 5 очагов	36 / 60	8 / 17,8	4 / 7,4	<0,05	>0,05	<0,05
от 6 до 9 очагов	6 / 10	31 / 68,9	5 / 9,3	<0,05	<0,02	>0,05
10 и более очагов	4 / 6,7	3 / 6,7	40 / 74,1	>0,05	<0,02	<0,05
Диффузное поражение	3 / 5	1 / 2,2	4 / 7,4	>0,05	>0,05	>0,05
Наличие других МР - признаков						
Признаки масс эффекта	40 / 75	14 / 31,1	2 / 3,7	<0,05	<0,05	<0,05
Очаги на T1-ВИ	16 / 26,7	40 / 88,9	49 / 90,7	<0,05	>0,05	<0,05
Накопление контраста	9 / 50	28 / 62,2	35 / 64,8	<0,05	>0,05	<0,05
Атрофия и/или глиоз	-	20 / 44,4	50 / 93,6	<0,02	<0,05	<0,01
Симметричность очагов	3 / 5	2 / 4,4	-	>0,05	>0,05	>0,05
Очаги только на DWI-ИП	7 / 11,7	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

P1 - различия между острым и затяжным течением;

P2 - различия между затяжным и хроническим течением;

P3 - различия между острым и хроническим течением.

При затяжном течении было характерно многоочаговое поражение белого вещества, но количество очагов в большинстве случаев не превышало 9 (в среднем количество очагов составило $6,5 \pm 1,4$), только в 6,7% случаев определялось более 10 очагов, а у 1 пациента – диффузное поражение белого вещества. Часто воспалительный процесс локализовался инфратенториально (66,7%): в ножках и полушариях мозжечка, в области моста и продолговатого мозга и перивентрикулярно в 44,4% случаев. В 46,7% случаев выявлялись очаги в мозолистом теле. Достоверно чаще по сравнению с острым

течением наблюдались очаги в области спинного мозга (44,4% против 10%, $p < 0,05$). У большинства детей (89,5%) очаги локализовались только в белом веществе, редко (8,8%) одновременно и в сером веществе ЦНС. У 88,9% детей выявлялись изменения при Т1-ВИ, что свидетельствовало о большей выраженности поражения белого вещества ЦНС, а масс-эффект отмечался в 31,3% случаев. Достоверно чаще по сравнению с острым течением выявлялась атрофия (44,4%). Хроническое течение характеризовалось появлением на МРТ многоочагового поражения белого вещества одного или обоих полушарий, а также вовлечением спинного мозга в 74,4% случаев. Среднее количество очагов составило $15,6 \pm 4,2$, а количество более 10 очагов отмечалось у 74,1% пациентов. Очаговые изменения, как и при затяжном течении, имели преимущественно инфратенториальную и перивентрикулярную локализацию. В 90,7% случаев наблюдалась локализация очагов в области мозолистого тела. У большинства пациентов выявлялись очаги на Т1-ВИ. Атрофические изменения в виде расширения ликворных пространств и участки глиоза определялись у 93,6% пациентов уже при первичном лучевом обследовании. Накопление контраста в части очагов определялось в 64,8% случаев. Установлены корреляции между частотой неврологического дефицита в исходе ЛЭ и локализацией очагов в стволе и ножках мозжечка ($r=0,59$).

Выявлены особенности локализации очагов в ЦНС при ПАНЭ и ПЭ. Так, для ПАНЭ было характерно во всех случаях диффузное поражение структур головного мозга, как правило, с поражением обоих полушарий, и только в 4,5% случаев с поражением одного полушария. У 9,1% детей наблюдалось одновременное вовлечение спинного мозга. В 4,5% случаев отмечалось наличие участков геморрагического пропитывания. У 36,4% детей с врожденными ПАНЭ параллельно выявлялись пороки мозга: гипогенезией и/или агенезией мозолистого тела, гипоплазией мозжечка и/или полимикрогирия. ПАНЭ характеризовались симметричностью очаговых изменений в 81,8% случаев, а также редкостью накопления контраста (18,2%). При ПЭ очаги локализовались в 62,7% в подкорковых структурах: таламусах (62,7%), реже – в хвостатом ядре и скорлупе (49%), а также в коре и субкортикальных структурах (37,3%). У 9,8% причиной развития очагов было развитие окклюзии артерий на фоне инфекционного процесса чаще среднемозговых, в том числе в 3,9% с развитием синдрома мойя-мойя.

Отличительные особенности имела динамика очаговых изменений при ЛЭ, ПЭ и ПАНЭ. Прогрессирование симптоматики при ЛЭ и ПАНЭ коррелировало с появлением «новых» и/или увеличением «старых» очагов в белом веществе, тогда как при ПЭ – сопровождалось регрессом очаговых изменений острого периода и нарастанием атрофического процесса ($r=0,85$). Установлено, что для выявления «активности» патологического процесса в белом веществе ЦНС можно использовать не только введение контраста, но и DWI-импульсную последовательность с расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Наличие ИКД в очагах от 0,7 до $0,9 \times 10^{-3}$ подтверждало сохраняющееся воспаление и демиелинизацию, а при ИКД от $0,95 \times 10^{-3}$ и более – формирование глиоза. ИКД менее $0,6 \times 10^{-3}$ свидетельствовал о цитотоксическом отеке. При проведении МР-трактографии выявило наиболее выраженное «обеднение» большинства трактов головного мозга у всех обследованных пациентов с ПЭ и ПАНЭ, а также в 50% у детей с хроническим течением ЛЭ. При МР-спектроскопии у пациентов с острым течением ЛЭ на МРТ отмечалось повышение пиков Cho во всех случаях наличия очагов на МРТ, а также в 1/2 случаев при их отсутствии. При затяжном течении у всех обследованных наблюдалось повышение пиков Cho, Cr и myo-inositol, отражающие процесс демиелинизации, а при хроническом течении – как повышение пиков Cho, Cr и myo-inositol, так и снижение пика NAA и отношения NAA /Cho и NAA/Cr в половине случаев, что отражало как демиелинизацию, так и дегенерацию с

развитием аксоно- и нейронопатии. Проведение ПЭТ у детей позволило выявить снижение метаболизма глюкозы у пациентов с ПАНЭ, коррелирующие с выраженностью когнитивных расстройств, а при ПЭ с двигательным дефицитом. При доплерографии и/или дуплексном сканировании сосудов головного мозга у детей с острым течением ЛЭ выявлено снижение показателей линейной скорости кровотока и асимметрия показателей в средних и передних мозговых артериях у детей с очаговыми изменениями на МРТ в 91,7% случаев. При затяжном и хроническом течении ЛЭ преобладали признаки венозной дисциркуляции в виде нарушения скоростей в 59% случаев, снижения цереброваскулярного резерва на вазодилатацию, а также наличие ретроградного кровотока в глазных венах в 35,3%.

Выявлены особенности изменений ВП при различном течении ЛЭ. Установлено, что наиболее часто изменения ВП отмечались при исследовании ССВП при стимуляции *n. tibialis*. Однако характер этих изменений имел особенности у детей с различным течением ЛЭ (табл. 8). Так, при остром течении вне зависимости от наличия очагов на МРТ, в 70% и 61,1% наблюдалось повышение амплитуд коркового ответа P37, тогда как снижение амплитуд регистрировалось достоверно реже (в 25% и 33,3% соответственно), что свидетельствовало о «раздражении» нейронов коры на фоне отёка и воспаления белого вещества. При затяжном течении ЛЭ достоверно чаще отмечалось увеличение показателей межпиковых интервалов N22-P37 ССВП *n. tibialis* (в 84,8 и 44,4% случаев соответственно, $p < 0,05$), что было обусловлено значительно более частым развитием нарушений проведения по центральным путям афферентации по сравнению с острым течением, также отсутствовала регистрация повышения амплитуд корковых ответов. Чаще выявлялось замедление проведения по спинному мозгу, что проявлялось в увеличении межпикового интервала N22-N30. Наблюдалась большая частота вовлечения стволовых структур, что характеризовалось увеличением межпикового интервала I-V при исследовании АСВП с 35,4% до 60,6%.

При хроническом течении ЛЭ выявлена высокая частота снижения показателя амплитуды коркового потенциала P37 при исследовании ССВП *n. tibialis* и потенциала N20 при исследовании ССВП *n. medianus*, в 93,5% и 91,3% случаев. Достоверные отличия получены не только по сравнению с острым, но и с затяжным течением ЛЭ. Часто регистрировалось и увеличение времени центрального проведения (ВЦП), как по головному мозгу в виде увеличения межпикового интервала N22-P37 и интервала N13-N20, так и по спинному мозгу, что проявлялось в увеличении частоты изменения интервала N22-N30 до 86,9% случаев. Достоверно чаще, чем у пациентов с острым и затяжным течением, регистрировалось снижение амплитуд V пика при исследовании АСВП, связанное с нарушением активности нейронов на мезенцефальном уровне. В 71,7% случаев выявлялись нарушения со стороны зрительных нервов, которые у 60,6% детей имели двусторонний характер, но отличались асимметрией показателей. В целом надо отметить, что у детей с хроническим течением ЛЭ наблюдалось значительно более частые изменения со стороны ВП, характеризующиеся преобладанием амплитудных нарушений над изменениями скоростей, и свидетельствовали как о демиелинизирующих, так и об аксональных нарушениях.

Количественная оценка показателей ВП позволила установить, что при различном характере течения ЛЭ отмечается разная степень изменений показателей, характеризующих ВЦП. Установлено более значимое увеличение межпикового интервала N22-N30 ССВП *n. tibialis* при хроническом течении ЛЭ ($10,67 \pm 4,04$ мс) по сравнению с затяжным ($9,07 \pm 2,72$ мс) и острым течением ($7,52 \pm 1,3$ мс) ($p < 0,01$, между острым и хроническим течением). Выявлено, что одним из показателей, коррелирующим с течением ЛЭ, является амплитуда коркового потенциала ССВП.

Степень снижения амплитуды P37 достоверно преобладала при хроническом течении ($1,6 \pm 0,52$ мкВ) по сравнению с затяжным ($2,0 \pm 0,65$ мкВ) и острым ($2,5 \pm 0,92$ мкВ).

Таблица 8.

Частота нарушений показателей вызванных потенциалов мозга разных модальностей при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей (абс.ч. / %)

Показатели / Характер течения	Острое (без очагов) 1 гр., n=40	Острое (с очагами) 2 гр., n=36	Затяжное течение 3 гр., n=33	Хроническое течение 4 гр., n=46
ССВП n. tibialis				
Увеличение межпикового интервала N22-P37, мс	12 / 27,5*	16 / 44,4**	28 / 84,8	41 / 89,1
Увеличение межпикового интервала N22-N30, мс	5 / 12,5*	13 / 36,1	19 / 57,6	40 / 86,9
Снижение амплитуды коркового ответа P37, мкВ	10 / 25	12 / 33,3	12 / 36,4□	43 / 93,5
Повышение амплитуды коркового ответа P37, мкВ	28 / 70*	22 / 61,1**	-	-
ССВП n. medianus				
Увеличение межпикового интервала N13-N20, мс	10 / 25	9 / 25	17 / 51,5	38 / 82,6
Снижение амплитуды коркового ответа N20, мкВ	7 / 17,7	10 / 27,7	13 / 39,4□	42 / 91,3
Повышение амплитуды коркового ответа N20, мкВ	8 / 20	12 / 33,3	-	-
АСВП				
Увеличение межпикового интервала I-V, мс	15 / 37,5	12 / 33,3	20 / 60,6	37 / 80,4
Снижение амплитуды III пика, мкВ	15 / 37,5	11 / 30,5	11 / 33,3	25 / 54,3
Снижение амплитуды V пика, мкВ	12 / 30	13 / 36,1	12 / 36,4	39 / 84,8
ЗВП				
Увеличение латентности P100, мс	-	1 / 2,7	7 / 21,2□	33 / 71,7
Снижение амплитуды P100, мкВ	-	-	3 / 9,1	33 / 71,7
КВП				
Увеличение латентности P300, мс	6 / 15	3 / 8,3	12 / 36,4	24 / 52,2
Снижение амплитуды N2-P3, мкВ	3 / 7,5*	4 / 11,1	21 / 63,6	34 / 73,9

* - достоверные различия между 1 и 3 группой, $p < 0,05$; ** - между 2 и 3 группой, $p < 0,05$; □ - достоверные различия между 3 и 4 группой, $p < 0,05$.

При оценке динамики изменений ВП было выявлено, что от характера течения ЛЭ достоверно зависит динамика восстановления показателей АСВП и ССВП ($r=0,43$ и $0,59$ соответственно, при $p < 0,001$). Так при затяжном и хроническом течении ЛЭ через 1 месяц отмечалось отсутствие достоверной динамики показателей ВП, тогда как при остром течении - нормализация межпикового интервала I-V АСВП и амплитуды коркового потенциала P37 ССВП n. tibialis в 50-55% случаев. При остром течении (1 группа) наблюдалось восстановление показателей ВП у 87,5% детей через 2 года, а во 2 группе процессы репарации продолжались в течение 3 лет, завершаясь восстановлением

в ½ случаев. При затяжном – длительность восстановления составила 4-5 лет, а отклонение параметров ВП в исходе в 87,8% случаев. При хроническом течении через 5 лет у 60,8% детей отмечалась положительная динамика в показателях ВП. При исследовании ВП у пациентов с ПАНЭ имело место выраженное снижение амплитуд корковых потенциалов ССВП n. tibialis ($0,15 \pm 0,1$ мкВ) на фоне высокой частоты нарушений проведения по проводникам ЦНС, что свидетельствовало как о значительной распространенности процесса в структурах ЦНС, так и о большей выраженности этих нарушений по сравнению с ЛЭ. При ПЭ в 84,4-88,9% отмечалось патологическое снижение амплитуд корковых потенциалов N20 и P37 ССВП n. medianus и n. tibialis (в среднем $1,6 \pm 1,1$ мкВ и $1,21 \pm 0,84$ мкВ), на фоне нарушений проведения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об особенностях морфо-структурных изменений при различном характере течения ЛЭ у детей, что определяет длительность восстановления, частоту остаточных изменений и исходы заболевания.

В связи с тем, что большая часть заболеваний с поражением белого вещества по МКБ-Х (1995) представлена в классе VI «Болезни нервной системы» и относится к разделам G04.0-04.9 «Воспалительные болезни нервной системы» и G35-37 «Демиелинизирующие заболевания ЦНС» за исключением: лейкоэнцефалита Ван-Богарта, подострого склерозирующего панэнцефалита, вызванных вирусами кори и краснухи, а также многоочаговой лейкоэнцефалопатии в классе I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» и разделе A81.1 «Медленные вирусные инфекции ЦНС», была разработана рабочая классификация лейкоэнцефалитов у детей, основанная на клинико-этиологических и морфо-структурных характеристиках.

Рабочая классификация лейкоэнцефалитов у детей

По этиологии: вирусные (ВЭБ, ВГ-6, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ, энтеровирусы, вирусы краснухи, кори, гриппа, аденовирусы, вирус КЭ, парвовирус В19), бактериальные (B.b., хламидии, микоплазмы, стрептококки группы А), смешанные.

По характеру течения: острое, затяжное, хроническое.

По количеству очагов: одноочаговые, диффузные, диссеминированные.

При распространенности: энцефаломиелиты, энцефаломиелополирадикулоневриты, оптикоэнцефалиты, оптикоэнцефаломиелиты.

По характеру поражения: воспалительный, демиелинизирующий, аксональный, склерозирующий.

По морфологии: с церебральным васкулитом (геморрагический, ишемический), без церебрального васкулита.

По тяжести: тяжелые, крайне-тяжелые.

Осложнения: мозговая кома, отек головного мозга, внутричерепная гипертензия, судорожный синдром.

Исходы: выздоровление без неврологического дефицита или с неврологическим дефицитом, развитие рассеянного склероза.

Патогенетические механизмы развития лейкоэнцефалитов. Анализ ряда иммунологических показателей у детей с разным течением ЛЭ выявил существенные особенности иммунного ответа при разном течении ЛЭ. Иммунный статус больных с острым течением характеризовался нормальным сывороточным содержанием ФНО- α и ИЛ-4, наряду с повышенным (~в 20 раз относительно «нормы») уровнем ИФН- γ , а также высокой его продукцией *in vitro*, спонтанной и индуцированной. Сывороточные концентрации ИЛ-10 значительно нарастали в периоде выздоровления (табл.9). Цитокиновый статус пациентов с затяжным течением ЛЭ характеризовался повышением продукции ФНО- α и ИЛ-4 *in vivo* и *in vitro* и снижением спонтанной секреции ИЛ-10 в культуре.

Ответ главного медиатора Th1 - ИФН- γ был редуцирован по всем трем показателям. Ответ системы цитокинов при хроническом течении ЛЭ отличался высоким уровнем продукции ФНО- α in vivo и in vitro при дефиците синтеза ИФН- γ и слабом увеличении продукции ИЛ-4. Отличительной особенностью этой группы является супрессия синтеза in vitro противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Особенности локального ответа цитокинов в ЦСЖ совпадали с изменениями системного ответа (табл. 10).

Таблица 9.

Динамика параметров цитокинового ответа у детей с лейкоэнцефалитами в сыворотке крови, $M \pm m$ (пг/мл)

Характер течения / Цитокины	Острое течение		Затяжное течение		Хроническое течение			Норма, n=14
	1 иссл n=20	2 иссл n=18	1 иссл n=12	2 иссл n=10	1 иссл n=16	2А иссл n=8	2Б иссл n=8	
ФНО- α в сыворотке	18,9 \pm 9,8	21,3 \pm 8,6	97,1 \pm 15,9* \square	34,2 \pm 12,4 \diamond	83,5 \pm 12,8* \square	39,9 \pm 12,4 \diamond	89 \pm 38,1*	26 \pm 5
¹ ФНО- α ИП	689 \pm 56	569 \pm 105	912 \pm 69	230 \pm 89 \diamond \square	533 \pm 89	415 \pm 120	512 \pm 56	500-1500
² ФНО- α СП	33,6 \pm 10,6	6,1 \pm 2,2 \diamond	89,1 \pm 24 \square	12,3 \pm 7,9 \diamond	88,6 \pm 12,9 \square	50,6 \pm 18,1 \square	129 \pm 79,5	0-50
ИФН- γ в сыворотке	455,6 \pm 89,1*	45,6 \pm 17,2 \diamond	52,9 \pm 9,8 \square	44,3 \pm 11,2	8,9 \pm 3,4 \square	22 \pm 7,5	19,4 \pm 12,6	26 \pm 8
¹ ИФН- γ ИП	3540 \pm 450	980 \pm 405 \diamond	998,1 \pm 234 \square	1234 \pm 345 \diamond	450,9 \pm 109 \square	912 \pm 123	860,8 \pm 109 \diamond	1000-5000
² ИФН- γ СП	678 \pm 130	77,3 \pm 10,8 \diamond	102 \pm 24,9 \square	34,9 \pm 8,5 \diamond \square	67,9 \pm 12,5 \square	35 \pm 8,6 \square	72,8 \pm 14,9	0-50
ИЛ-4 в сыворотке	39,4 \pm 11,6	28,9 \pm 2,1	209,2 \pm 12,4* \square	72,9 \pm 6,9 \diamond \square	68,4 \pm 22,2	19,3 \pm 6,9 \diamond \square	74,2 \pm 14,7	51 \pm 7
¹ ИЛ-4 ИП	230 \pm 45	198,3 \pm 22,9	769 \pm 129 \square	290 \pm 65,3 \diamond	112 \pm 24,5	89 \pm 3,6 \square	109,6 \pm 34,2	100-400
² ИЛ-4 СП	60,4 \pm 3,7	26,2 \pm 12,9	107,8 \pm 9,8 \square	58,9 \pm 23,9 \square	77,9 \pm 21,5	22 \pm 6,4 \diamond	102,9 \pm 24,5	0-50
ИЛ-10 в сыворотке	22,8 \pm 8,3*	102,4 \pm 10,5* \diamond	11,2 \pm 5,6	62,9 \pm 10,4* \diamond	7,9 \pm 4,5	22,9 \pm 8,9 \square	6,9 \pm 2,9	5 \pm 3
¹ ИЛ-10 ИП	202 \pm 65	234 \pm 94,9	78,2 \pm 12 \square	112 \pm 45,9 \square	32,2 \pm 9,8 \square	67 \pm 12,6 \square	67,9 \pm 20,4 \diamond	100-400
² ИЛ-10 СП	71,2 \pm 9,9	25,9 \pm 10,4 \diamond	6,7 \pm 2,8 \square	60,3 \pm 3,9 \diamond \square	9,5 \pm 2,3 \square	18 \pm 7,5	10,8 \pm 6,3	30-50

¹- индуцированная продукция, ²- спонтанная продукция

*- достоверные различия с нормой, $p < 0,05$; \diamond - различия с 1 исследованием, $p < 0,05$;

\square - достоверные различия с острым течением, $p < 0,05$.

При остром течении ЛЭ в ЦСЖ пациентов регистрировалось нормальное содержание ФНО- α при слегка повышенном уровне ИЛ-10, высокие концентрации цитокина Th1 – ИФН- γ с резким доминированием над цитокином Th2 – ИЛ-4 (индекс ИФН- γ /ИЛ-4 ~ 19). Затяжное течение было ассоциировано со значительным подъемом в ЦСЖ ФНО- α и ИЛ-4 при умеренном содержании ИФН- γ (индекс ИФН- γ /ИЛ-4 ~ 0,7). Хроническое течение ЛЭ сопровождалось выраженным дисбалансом в содержании иммунных факторов ЦСЖ. Пациенты этой группы имели в ЦСЖ самый высокий уровень ФНО- α при отсутствии противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и дефиците ответа ИФН- γ (индекс ИФН- γ /ИЛ-4 ~ 0,1). Кроме того, только у пациентов этой группы было повышено содержание ЦИК в ЦСЖ, что свидетельствует об их усиленном образовании и/или нарушении элиминации клетками ЦСЖ. Оценка содержания Ig в сыворотке крови детей с ЛЭ вы-

явило, что наиболее выраженные различия между группами наблюдались по уровню общего IgE, который теснее всего связан с балансом Th1/Th2 в иммунном ответе. У детей с острым течением ЛЭ уровень IgE при 1-м обследовании был существенно ниже «нормы», что сочетается с явным доминированием ответа Th1-типа, о чем можно судить по значительному усилению системной продукции ИФН- γ . В периоде регрессии симптомов происходит дальнейшее снижение концентраций IgE, возможно, связанное с усилением в этом периоде системной продукции ИЛ-1, который участвует в разрешении процесса и подавляет синтез IgE [Железникова Г.Ф., 2002].

Таблица 10.

Содержание цитокинов и ЦИК в ЦСЖ при различном характере течения лейкоэнцефалитов (пг/мл)

Цитокины	острое течение, n=26	затяжное течение, n=15	хроническое течение, n=20
ФНО- α	16,8 \pm 8,9	65 \pm 22,6 \diamond	113 \pm 55,9 \diamond
ИЛ-10	22 \pm 9,8	10,8 \pm 8,1	0,0 \pm 0,0 \diamond
ИФН- γ	368 \pm 65,9	82 \pm 12,6 \diamond	10 \pm 6,6 \diamond
ИЛ-4	19,2 \pm 10,3	121 \pm 60,5 \diamond	108 \pm 29,7 \diamond
ЦИК (усл.ед)	35 \pm 5,5	34,5 \pm 4,2	65,3 \pm 8,5 \diamond

\diamond -достоверные различия с острым течением

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с острым течением ЛЭ в первую неделю болезни характеризовался дополнительной мобилизацией в кровь субпопуляций Т-клеток CD3+, CD4+, а также естественных киллеров CD16+, с постепенным снижением показателей в периоде выздоровления. Соотношение основных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4/CD8 несколько превышал «норму». При затяжном течении ЛЭ в остром периоде отсутствовало накопление NK CD16+, а уровень активированных клеток CD25+, экспрессирующих функционально полноценный рецептор к ИЛ-2 (цитокин Th1, необходимый для пролиферации Т-клеток в иммунном ответе), был существенно ниже показателя при остром течении процесса. Наибольшие отличия фенотипического состава лимфоцитов крови имели место у пациентов с хроническим течением ЛЭ. Так при 1-м обследовании отмечена противоположная тенденция к снижению доли CD3+, CD4+ Т-клеток, индекса CD4/CD8 и числа CD16+, с достоверным отличием показателей от их значений при остром течении ЛЭ. Содержание CD25+ клеток при 1-м обследовании было существенно ниже, чем при остром течении, а уровень CD95+ лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор сигналов к апоптозу, значительно превышает «норму» и показатели при остром или затяжном течении ЛЭ, что, вероятно, связано с нарушением нормального процесса апоптоза активированных Т-клеток. Различия иммунной защиты затрагивали также и систему комплемента, участвующую в механизмах как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа у пациентов с разным течением. Так, содержание основного компонента - С3, активация которого может происходить двумя путями – классическим (через иммунные комплексы) и альтернативным, у детей с острым течением ЛЭ было существенно выше, чем с затяжным и снижалось в периоде выздоровления (табл. 11). Сходные различия касались и содержания активированных фрагментов С3а и С5а - известных маркеров воспалительных реакций.

Хроническое течение сопряжено с наибольшим подъемом всех трех показателей (С3, С3а и С5а). По-видимому, это связано с выраженной активацией клеток, участвующих в воспалении, и прежде всего макрофагов, которые способны сами синтезировать компоненты комплемента под влиянием воспалительных стимулов [Фрейдлин И.С., 2000]. Содержание С3, С3а и С5а существенно снижается в периоде ремиссии, что под-

тверждает участие этих факторов в патогенезе неврологических симптомов при ЛЭ. Сравнение показателей содержания ОБМ в ЦСЖ у пациентов с разным течением ЛЭ показало, что наиболее интенсивный процесс разрушения ОБМ в ЦСЖ происходит у пациентов с хроническим течением ЛЭ (табл. 12). Выраженный гуморальный и клеточный ответ на ОБМ развивался только при хроническом течении болезни. Очевидно, этому способствует длительное воздействие на иммунную систему свободного ОБМ в высокой дозе при нарушении механизмов негативной регуляции, о котором свидетельствует подавление спонтанного и индуцированного синтеза ИЛ-10 клетками-продуцентами (вспомогательные клетки, регуляторные Т-лимфоциты). Основными клетками-продуцентами ИЛ-10 являются регуляторные Т-лимфоциты, важная роль которых состоит в предотвращении активации ауторегуляторных Т-клеток [Железникова Г.Ф., 2011].

Таблица 11.

Динамика содержания фракций комплемента в сыворотке крови при лейкоэнцефалитах в зависимости от характера течения лейкоэнцефалитов (M±m)

Фракции комплемента	C3a нг/мл	C5a нг/мл	C3 мг/мл	C4 мг/мл	C5 мг/мл
ЛЭ острое течение					
При поступлении (n=10)	456±69	65,2±9,8	5,3±0,9	0,9±0,3	0,12±0,03
Через 3-4 недели (n=10)	152±33*	22,3±8,7*	1,4±0,8*	0,75±0,2	0,1±0,02
ЛЭ затяжное течение					
При поступлении (n=10)	235±45□	20,2±6,9□	1,8±0,7□	1,0±0,1	0,1±0,03
Через 3-4 недели (n=9)	455±78*	56±12,6*	3,2±1,2*	0,8±0,05	0,11±0,03
При обострении (n=4)	679±88*	70±11,8*	4,7±1,3*	1,1±0,08	0,09±0,02
Через 3-4 недели после обострения (n=4)	130±41	19±4,9	1,9±0,8	0,65±0,2	0,08±0,01
ЛЭ хроническое течение					
При поступлении (n=12)	1098±195□	100±20,9	6,8±1,5	0,79±0,08	0,13±0,02
Через 3-4 недели (n=12)	458±134*	88±15,9*	3,9±1,1*	0,6±0,05	0,14±0,03
При обострении (n=8)	1594±209	98±12,5	4,6±0,9	0,85±0,1	0,11±0,02

* - достоверные различия с 1 обследованием; □ - достоверные различия с острым течением

Таблица 12.

Содержание ОБМ в ЦСЖ, антитела к ОБМ и пролиферативная активность лимфоцитов у детей при различном течении лейкоэнцефалитов (M±m)

Показатели / Характер течения	ОБМ в ЦСЖ нг/мл	IgM к ОБМ (y.e)	IgG к ОБМ (y.e.)	ИПА ¹ к ОБМ (2,5 мг/мл) %	ИПА ² к ОБМ (15 мг/мл) %
Острое, n=38	0,55±0,1	1,5±0,2	1,5±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1
Затяжное, n=29	3,6±0,6*□	1,6±0,2	2,0±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2
Хроническое, n=35	7,4±1,2*□	2,3±0,3*	2,4±0,3*□	3,0±0,4*□	3,1±0,3*□
Норма	0,23±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1

Примечания: «норма» - содержание ОБМ в ЦСЖ у больных серозным менингитом.

ИПА¹ - индекс пролиферативной активности лимфоцитов к ОБМ в конц-ции 2,5 мг/мл;

ИПА² - индекс пролиферативной активности лимфоцитов к ОБМ в конц-ции 15 мг/мл;

*- достоверные различия с нормой; □ - достоверные различия с острым течением.

Минимальное повышение ОБМ в ЦСЖ наблюдалось у пациентов с острым течением, что свидетельствует о незначительных процессах демиелинизации при остром те-

чении ЛЭ. Вероятно, этот факт также определяет их более благоприятный и быстрый исход после разрешения отечно-воспалительного процесса в белом веществе. При затяжном течении требуется большее время для восстановления, что связано с необходимостью ремиелинизации, а при хроническом течении – с восстановлением аксональных и нейрональных функций. В целом иммунологические исследования свидетельствуют об определяющей роли дисбаланса факторов иммунной защиты в патогенезе затяжного или хронического течения ЛЭ. Наиболее эффективен в острой фазе выраженный адаптивный клеточный ответ Th1-типа, с интенсивной продукцией ИФН- γ и умеренным развитием гуморальных механизмов защиты. Преобладание Th2 над Th1 в остром периоде сочетается с замедленной стимуляцией системы комплемента и затяжным течением процесса. Наименее эффективный иммунный ответ с дефицитом цитокинов Th1 и Th2, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ассоциирован с хроническим течением болезни, накоплением ЦИК и свободного ОБМ в ЦСЖ и развитием аутоиммунного ответа с формированием антител и Т-клеток, специфичных к ОБМ.

Стандартное клиническое исследование ЦСЖ выявило увеличение цитоза при ЛЭ с разным течением, но наиболее высокие показатели наблюдались у пациентов с острым течением $74,8 \pm 0,95$ клеток в 1 мкл, а наименьшие - при хроническом - $14,4 \pm 4,3$ клеток в 1 мкл ($p < 0,05$). Повышение уровня белка в ЦСЖ наблюдалось только у больных с острым течением (в среднем - $0,59 \pm 0,14$ г/л). Исследование белково-пепидного пула ЦСЖ методом гельфильтрации на сефадексе G-50 выявило увеличение содержания низко-молекулярной фракции при остром и затяжном течении ЛЭ до $0,36 \pm 0,05$ и $0,31 \pm 0,03$ г/л по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Установлено повышение альбумина в сыворотке крови при хроническом течении ЛЭ, а в ЦСЖ - при остром. Альбумин является острофазным белком, который не синтезируется интратекально, в связи с чем, повышение альбуминового индекса ЦСЖ до 5,03-6,6 у больных с острым течением ЛЭ, по сравнению с контролем, а также затяжным и хроническим течением подтверждает более существенные нарушения ГЭБ при остроте процесса (табл. 13). Иммуноглобулиновый индекс ЦСЖ был выше контроля у больных с разным течением ЛЭ, что вероятно, было обусловлено, как результатом синтеза Ig интратекально, так и следствием нарушения проницаемости ГЭБ. Достоверные различия в группах были получены при расчете индекса интратекального синтеза (ИИС) IgG, который был в 3,9 раза выше контроля у детей с хроническим течением ЛЭ, а его максимальные показатели составили - 9,6-10,7. Выявлены достоверные различия ИИС у пациентов с хроническим течением по сравнению с острым и затяжным. Высокие показатели ИИС у детей с хроническим течением ЛЭ позволяют предположить, что он является маркером хронизации, а гиперпродукция IgG в ЦСЖ имеет значение в развитии хронической демиелинизации и дегенерации.

Сравнение характеристик свободно-радикального окисления (СРО) лимфоцитов и плазмы крови и ЦСЖ у больных с ЛЭ выявило синхронность изменений интенсивности ($r=0,78$) по данным хемилюминисценции (ХЛ), что связано с общим состоянием процессов СРО в органах и тканях. При оценке интенсивности СРО при первичном обследовании было установлено, что при остром течении в 66,7% случаев наблюдалось повышение интенсивности СРО, а в 33,3% - показатели СРО достоверно не отличались от нормы. При этом частота выявления повышенного СРО среди пациентов с острым течением в зависимости от изменений на МРТ достоверно не различалась. У детей с затяжным течением также в большинстве случаев (60%) наблюдались повышенные показатели СРО, а у больных с хроническим течением в 57,2% - нормальные или сниженные показатели СРО. Максимальное увеличение СРО отмечалось у пациентов с острым течением и очаговыми изменениями по данным МРТ (ХЛ max - $1,98 \pm 0,18$, а светосумма - 277 ± 48). Тогда как у пациентов с отсутствием очаговых изменений на МРТ показатели СРО были достоверно ниже (ХЛ max - $0,85 \pm 0,21$, светосумма ХЛ - 98 ± 29).

Таблица 13.

Содержание альбумина и иммуноглобулина G в сыворотке крови и ЦСЖ при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей, M±m

Характер течения / Показатели	Острое (без очагов) 1 гр., n=26	Острое (с очагами) 2 гр., n=20	Затяжное течение 3 гр., n=30	Хроническое течение 4 гр., n=44	Контрольная группа, n=16
Альбумин сыв- ки крови (мг/дл)	4403,3±215,9	4350±267,8	4553±175,3	4890,9±204,3	4633,3±155,8
Альбумин ЦСЖ (мг/дл)	26,33±5,71*	22,19±3,62*□	12,66±1,16	16,1±1,8	12,59±1,49
Альбуминовый индекс	5,03±1,06	6,6±1,3*□◇	2,86±0,27	3,37±0,43	2,71±0,33
IgG сыв-ки крови (мг/дл)	1409,5±128,4	1106,2±116,8	1081,5±95,6	1040,7±109	1076,5±101,5
IgG ЦСЖ (мг/дл)	5,76±0,85*	5,51±0,7*	5,9±0,43*	7,1±1,3*	2,01±0,43
IgG индекс	5,22±0,72*	5,36±0,9*	5,6±0,61*	5,29±0,8*	1,61±0,37
ИИС ¹	1,24±0,18	1,33±0,49◇	1,5±0,21●	3,47±0,5*	0,64±0,16

¹ индекс интрацеребрального синтеза

* - достоверные различия с контролем, p<0,05;

◇ - между 2 и 4 группами, p<0,05;

□ - достоверные различия между 2 и 3 группами, p<0,05;

● - между 3 и 4 группами, p<0,05.

У пациентов с затяжным течением ЛЭ при первичном обследовании показатели СРО находились на том же уровне, что и при остром течении с очагами, но при обострении повышались, превышая показатели первого обследования. У детей с хроническим течением средние показатели СРО оставались в пределах возрастных параметров, отражая недостаточность процессов активации СРО у большинства детей этой группы. При прогрессировании заболевания и развитии РС при повторных обследованиях отмечался рост показателей СРО, что было связано с замедленной активацией процессов СРО у детей этой группы.

Анализ взаимоотношений продукции гормонов стресса (кортизола и СТГ) и показателей СРО у детей с ЛЭ позволил выявить их взаимоотношения (табл. 14). У больных с изначально высоким уровнем СРО наблюдалось постепенное снижение показателей СРО в течении болезни. Аналогично изменялась концентрация СТГ и кортизола в крови этих больных, что позволяет предположить адекватную реакцию на инфекционный процесс, характеризующийся как активацией СРО, так и повышением продукции гормонов стресса. Содержание кортизола у этих больных повышалось в течение первых двух недель болезни (в 2 - 2,7 раза), а затем снижалось к 3-4 исследованию. У больных с низким уровнем СРО отсутствовало достоверное увеличение продукции кортизола при 1-м обследовании, но отмечалось повышение при 2 исследовании. Уровень СТГ был повышен у большинства пациентов при 1 обследовании и оставался слегка повышенным при повторных исследованиях, как по сравнению с нормой, так и по отношению к детям с высоким уровнем СРО, что предполагало его компенсаторную роль на фоне недостаточной продукции кортизола [Говорова Л.В., 2002].

Анализ содержания половых гормонов у пациентов с ЛЭ позволил установить зависимость нарушений продукции половых гормонов с неблагоприятным прогнозом и развитием РС. Среди обследованных больных наиболее часто определялись изменения в продукции прогестерона (ПГ), как у мальчиков, так и у девочек, реже - нарушения продукции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, а в 26-35% случаев - эстрадиола. Установлено, что при неблагоприятном прогнозе с развитием

РС нарушения содержания половых гормонов в крови выявлялись достоверно чаще, чем при благоприятном исходе в легкий неврологический дефицит: по ПГ (в 70,8% и 25% случаев соответственно) и по ЛГ (50% и 3,6% соответственно).

Таблица 14.

Взаимоотношение показателей свободно-радикального окисления и гормонов стресса (кортизола и СТГ) у детей с лейкоэнцефалитами ($M \pm m$)

Гормоны	Динамика кортизола и СТГ			
	1 иссл.	2 иссл.	3 иссл.	4 иссл.
Низкий уровень СРО, n=20				
Кортизол (нмоль/л)	547±70	820±111*	730±70*	630±70*
СТГ (мМЕ/л)	13,5±2,7*	6,5±1,9*	5,0±2,0	9,1±2,5*
Высокий уровень СРО, n= 20				
Кортизол (нмоль/л)	1020±140* ²	1312±156* ²	728±210* ¹	506±0,6 ¹
СТГ (мМЕ/л)	13,5±2,6*	2,2±1,3 ¹	2,3±0,6 ¹	2,0±0,6 ¹
Норма, n=20				
Кортизол (нмоль/л)	490±23	-	-	-
СТГ (мМЕ/л)	3,0±0,03	-	-	-

*- достоверные различия с показателями нормы, $p < 0,05$;

¹ – достоверные различия с показателями 1 исследования, $p < 0,05$;

² – достоверные различия с группой с низким уровнем СРО, $p < 0,05$.

Наблюдались особенности нарушения продукции гормонов в зависимости от пола. У девочек с развитием РС отмечалось снижением ПГ, повышение ЛГ, снижение ФСГ и увеличение коэффициента ЛГ / ФСГ до 1,5-1,6 (при норме 0,9). Показатели содержания тестостерона и пролактина повышались, а эстрадиол был ниже нормы у большинства обследованных пациентов. Достоверные отличия по средним показателям содержания гормонов в группах с разным исходом и нормой были получены по содержанию ПГ, ЛГ и эстрадиола. У мальчиков нарушения продукции половых гормонов были менее выражены и характеризовались снижением содержания ПГ и повышением эстрадиола. Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную корреляцию показателей СРО с показателями гормонов на протяжении болезни. Корреляционные зависимости между характеристиками интенсивности СРО и уровнем гормонов были менее выражены у больных с острым течением ЛЭ. Так, выявлены достоверные корреляции между интенсивностью ХЛ и уровнями кортизола ($r=0,74$). У больных с хроническим течением ЛЭ корреляционные зависимости между показателями ХЛ и гормонов были более выраженными. У девочек установлена положительная корреляция ХЛ с уровнем ПГ ($r=0,71$), эстрадиола ($r=0,64$) и ФСГ ($r=0,66$), а отрицательная с уровнями ЛГ ($r=-0,76$), тестостерона ($r=-0,45$) и пролактина ($r=-0,44$). У мальчиков положительная корреляция ХЛ - с уровнем ПГ ($r=0,51$) и отрицательная - с эстрадиолом ($r=-0,64$).

Установлено, что при ЛЭ наблюдается изменение показателей эндотелиальной дисфункции и тромбообразования с максимальным повышением этих показателей при остром течении. Количество десквамированных эндотелиальных клеток при остром течении было повышено в среднем до $10,2 \pm 2,5$ кл/мкл у пациентов 2 группы, тогда как у детей 1 группы этот показатель составил $8,2 \pm 1,1$ кл/мкл. В динамике отмечалось равномерное снижение этих показателей к 21 суткам с последующей их нормализацией к 45 суткам. При исследовании Д-димера было обнаружено его увеличение до $1358,3 \pm 356,5$ мкг/л (2 группа) и до $780 \pm 142,2$ мкг/л (1 группа). Нарушение процессов тромбообразования и увеличение Д-димера у детей 2 группы сохранялось на высоких цифрах ($765,4 \pm 235,9$ мкг/л) к 45 дню, приходя к норме через 2-3 месяца, а у детей 1 группы - к 21 дню. Выявлена корреляция между появлением очагов на МРТ и повышением уровня

Д-димера в среднем до $1186,4 \pm 154,5$ мкг/л ($r=0,69$). Показатели Д-димера и эндотелиоцитов при затяжном течении не имели достоверных отличий с показателями пациентов 2 группы, но их обратная динамика наблюдалась в течение 6 месяцев. При хроническом течении ЛЭ при обострениях заболевания отмечалось повышение показателей Д-димера и эндотелиоцитов (в среднем до 825 ± 188 мкг/л и $6,4 \pm 0,5$ кл/мкл).

На основании собственных исследований и литературных данных [Алексеева Л.А., 2003; Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., 2010; Garden G., 2006; Robinson-Agramonte M., 2008; Lehnardt S., 2010] разработана гипотетическая модель развития ЛЭ у детей, при которой основное значение в развитии заболевания имеют особенности возбудителей, инфицирующих иммунокомпетентные клетки и недостаточность факторов врожденного иммунитета с дефицитом ИЛ-2. Это определяет несостоятельность системного и интрацеллюлярного Т-клеточного звена иммунитета и гиперактивацию В-клеточного звена, а также развитие нейроэндокринной дисрегуляции с нарушением продукции половых гормонов и гормонов стресса. Развившиеся иммунные нарушения способствуют персистенции инфекционных агентов в клетках глиии и активации аутоиммунного процесса. Так, при остром течении заболевания в результате гематогенного распространения возбудителей, наблюдается активация факторов врожденного (натуральных киллеров, макрофагов и продукции комплемента), а затем и адаптивного иммунитета с повышением CD4+ лимфоцитов, что при достаточном содержании ИЛ-2 приводит к переключению на Th1 иммунный ответ с продукцией ИФН- γ и пролиферацией CD8+ и NK клеток. Параллельно наблюдается продукция гормона стресса - кортизола, активация процессов СРО и тромбообразования, нарушение целостности эндотелия мозговых сосудов, что приводит к ишемически-гипоксическим нарушениям и развитию интерстициального отека белого вещества с рекрутированием Th1 в зону поражения. Обратный регресс воспаления белого вещества связан с купированием инфекционного процесса и сопряжен с увеличением содержания провоспалительного цитокина ИЛ-10. В случаях затяжной инфекции, связанной с недостаточностью ИЛ-2, наблюдается переключение на Th2 гуморальный иммунный ответ, что сопровождается повышением ИЛ-4 в сыворотке крови и ЦСЖ. Это создает условия для незавершенного лизиса инфекционного агента и определяет обострения заболевания. Продолжительная гипоксия и ишемии мозговой ткани, гиперактивация СРО способствуют разрушению миелинового белка, что определяет более продолжительное время репарации белого вещества. При хроническом течении ЛЭ воспалительный процесс в ЦНС развивается на фоне иммунологической несостоятельности, преимущественно клеточного звена иммунитета, связанной со смешанной герпесвирусной инфекции (ВЭБ и ВГ-6 типа), характеризующейся инфицированием иммунокомпетентных клеток, низкой продукцией основных цитокинов Th1 и Th2 иммунного ответа и минимальной активацией процессов СРО. Недостаточный иммунный ответ приводит к проникновению возбудителей в ЦНС и последующей их персистенцией. Нейроэндокринная дисрегуляция, связанная с половым созреванием, характеризующаяся синтезом СТГ и половых гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, пролактина) и желез (эстрадиола и тестостерона), сопровождающаяся снижением содержания кортизола и ПГ, характеризующихся глюкокортикоидной активностью, определяет развитие дефицита противовоспалительных реакций. Эстрогены оказывают прокоагулянтное действие, активируют В-клеточную активность, а ВЭБ инфекция нарушает естественный апоптоз В-клеток. Развиваются аутоиммунные процессы, сопровождающиеся интрацеллюлярным синтезом IgG и сенсибилизацией клеток к миелиновому белку, участвующие в разрушении миелина. Возникает гиперактивация С3а и С5а фракций комплемента, выброс гистамина и простагландина, нарушение целостности эндотелия и развитие хронического церебрального васкулита, приводящего к гипоксии. Разрушение миелинового белка ведет к активации микроглии и продукции ФНО- α , что утяжеляет

дегенерацию аксонов и нейронов. Прогрессирующий аутоиммунный и нейродегенеративный процессы ЦНС на фоне персистирующей инфекции обуславливают развитие РС.

Прогнозирование развитие рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей. Анализ течения и исходов ЛЭ у 53 детей в возрасте от 11 до 17 лет позволил установить высокую частоту развития РС, составившую 45,3% случаев, при дебюте инфекционного демиелинизирующего процесса в подростковом возрасте. В результате корреляционного и пошагового дискриминантного анализа были установлены 7 наиболее прогностически значимых критериев и соответствующие к каждому из них коэффициенты, колеблющиеся от 4,17 до 0,56 (табл. 15). При расчете вероятности развития РС в каждом конкретном случае положительным считался результат прогнозирования РС при $Y \geq 0,5$, а отрицательным - при $Y < 0,5$. На основании полученных данных были разработаны критерии прогнозирования развития РС при ЛЭ у детей в возрасте старше 11 лет, включающие оценку клинических, лабораторных и МРТ параметров. Для осуществления прогноза необходимо выявление наличия ретробульбарного неврита (X1), очагов поражения белого и серого вещества ЦНС головного и спинного мозга (X2), определения в крови следующих гормонов: ПГ в нмоль/л (X3); ЛГ в МЕд/л (X 4), ФСГ в Мед/л (X5), тестостерона в нмоль/л (X6), эстрадиола в пкмоль/л (X7), по полученным значениям рассчитывается дискриминантная функция:

$$Y = \frac{\exp(-8,14 + X1 \cdot 3,21 + X2 \cdot 4,17 + X3 \cdot 3,27 + X4 \cdot 0,71 + X5 \cdot 1,53 + X6 \cdot 0,15 + X7 \cdot 0,27)}{1 + \exp(-8,14 + X1 \cdot 3,21 + X2 \cdot 4,17 + X3 \cdot 3,27 + X4 \cdot 0,71 + X5 \cdot 1,53 + X6 \cdot 0,15 + X7 \cdot 0,27)}$$

где: Y- коэффициент логистической регрессии.

при $Y < 0,5$ - прогнозируют благоприятный исход, а при $Y \geq 0,5$ - развитие РС

X1 - при наличии ретробульбарного неврита при осмотре или в анамнезе, в виде одно- или двустороннего поражения - X1=1, а при отсутствии - X1=0.

X2 - при наличии 10 и более очагов по данным МРТ, локализующихся только в белом веществе головного или головного и спинного мозга и при отсутствии очагов, локализующихся в сером веществе - X2=1; при наличии менее 10 очагов, локализующихся только в белом веществе или когда очаги локализируются как в белом, так и в сером веществе независимо от их количества или наблюдается диффузное поражение белого вещества - X2=0.

X3 - при норме X=0, при повышении или снижении содержания - X3=1.

X4 - при норме X4=0, при повышении или снижении содержания - X4=1.

X5 - при норме X5=0, при повышении или снижении содержания - X5=1.

X6 - при норме X6=0, выше или ниже нормы - X6=1.

X7 - при норме X7=0, выше или ниже нормы - X7=1.

Разработанные критерии прогноза развития РС при ЛЭ у детей основаны на построении логистической регрессии с учетом ряда индивидуальных параметров пациента. Критерии обладают достаточной статистической значимостью ($p < 0,001$) и высокой степенью классификационной способности, составившей 94,3% (табл. 16). Более чувствительной оказалась возможность прогноза благоприятного исхода ЛЭ в виде полного выздоровления или с формированием легкого неврологического дефицита. Так, из 29 детей, у которых РС не развился, правильный прогноз составил 96,6%. Несколько менее чувствительным оказался прогноз неблагоприятного исхода ЛЭ с формированием РС. Так, из 24 детей, у которых развился РС, правильный прогноз был установлен у 22 (91,7%).

Таблица 15.

Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель прогноза развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков

Трактовка признака	Код признака	Коэффициент признака	Уровень значимости (P)
ретробульбарный неврит	X1	3,21	0,04
более 10 очагов на МРТ	X2	4,17	0,02
Прогестерон	X3	3,27	0,06
ЛГ	X4	0,71	0,2
ФСГ	X5	1,53	0,27
Тестостерон	X6	0,15	0,28
Эстрадиол	X7	0,56	0,26

Таблица 16.

Соотношение прогнозируемых и реальных исходов лейкоэнцефалитов у подростков (абс. ч. / %)

Исходы	Правильно диагностировано предложенным методом	Ложноположительные (*), ложноотрицательные (**) результаты	Реальные исходы заболевания
Неблагоприятный *	22 / 91,7	2 / 8,3	24 / 45,3
Благоприятный **	28 / 96,6	1 / 3,4	29 / 54,7
Итого	50 / 94,3	3 / 5,7	53 / 100

* развитие рассеянного склероза

** выздоровление или неврологический дефицит до 2 баллов по шкале EDSS.

Совершенствование диагностики, терапии и диспансеризации лейкоэнцефалитов. На основании проведенного обследования была усовершенствована диагностика ЛЭ у детей и разработан алгоритм, включающий оценку клинических, лучевых, нейрофизиологических и лабораторных показателей, при котором поэтапно осуществляется обследования пациента с подозрением на ЛЭ (рис.2). Алгоритм диагностики помогает уточнить причины появления очагов в белом веществе, характер иммунологических, биохимических и нейроэндокринных нарушений, проводить дифференциальный диагноз с неопластическим процессом и наследственным нейродегенеративным поражением белого вещества, осуществлять прогноз течения и выбор терапевтической тактики.

Оценка эффективности различных схем терапии проводилась в 2 группах больных с ЛЭ к моменту выписки из стационара и в катамнезе через 1, 3, 6 месяцев, 1, 2 и 3 года. Установлено, что длительность основных клинических симптомов в основной группе сокращалась в среднем на $7,4 \pm 2,4$ суток по сравнению с группой сравнения. К моменту выписки из стационара частота выявления неврологического дефицита у детей основной группы составила 75%, а в группе сравнения 91,4%, а средняя оценка по шкале инвалидизации EDSS была достоверно меньше: $2,0 \pm 0,8$ против $3,6 \pm 1,5$ баллов, $p < 0,05$. Исследование иммунологических показателей в двух группах через 3-4 недели после терапии, выявило ряд достоверных различий (табл. 17). Наиболее значимые различия были получены по уровню цитокинов *in vivo* и *in vitro*. Так, в основной группе отмечались достоверно более высокие показатели ИФН- γ в сыворотке и продукция *in vitro*, на фоне нормального содержания ФНО- α и повышенного показателя ИЛ-10 в крови по сравнению с группой сравнения.

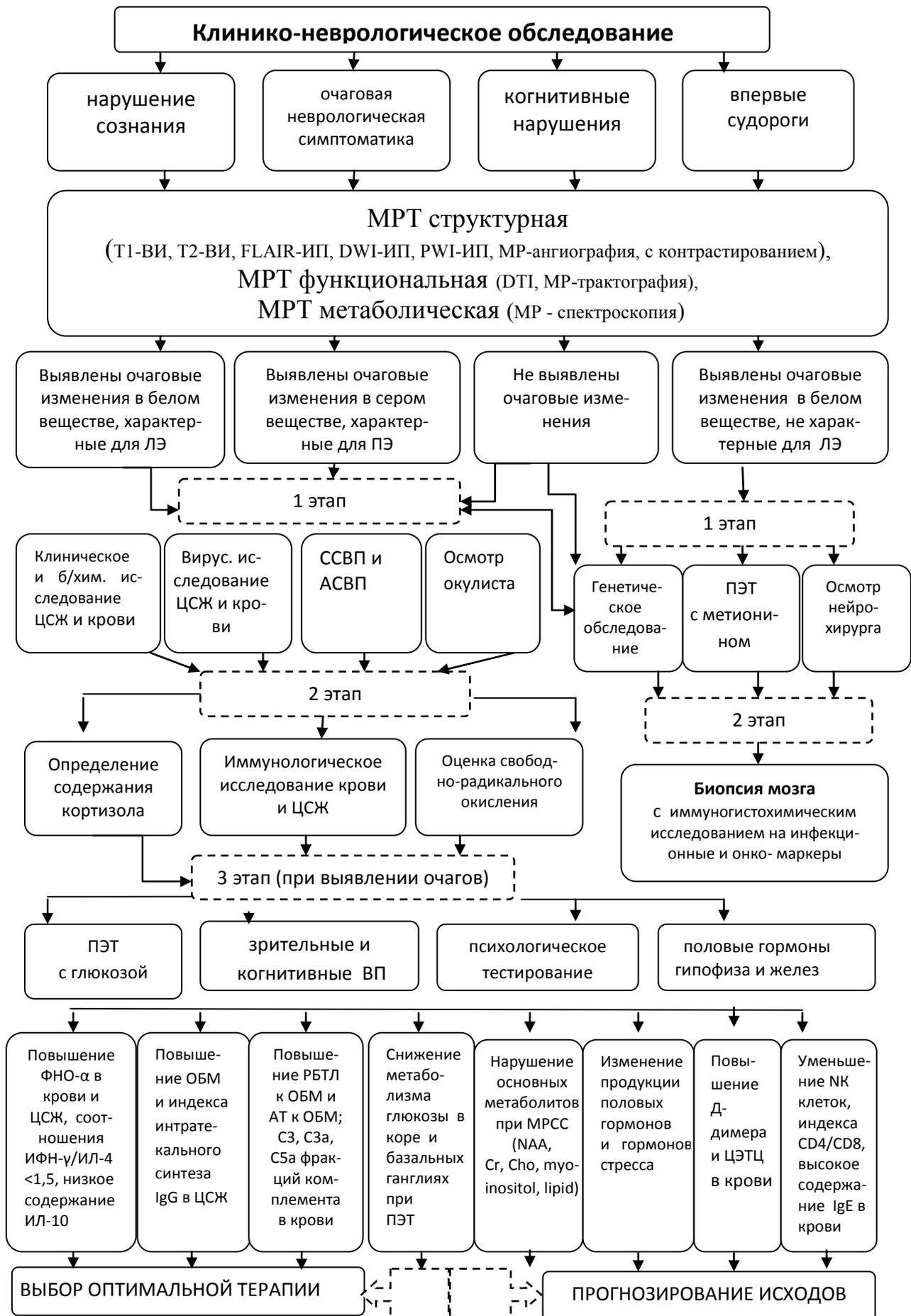


Рис. 2. Алгоритм диагностики лейкоэнцефалитов у детей

В отличие от основной группы у детей группы сравнения был максимально повышен ФНО- α в крови на фоне недостаточности Th1 клеточного ответа, о чем свидетельствовало достоверно более низкое содержание ИФН- γ в сыворотке крови и спонтанной продукции этого цитокина *in vitro*. Достоверные различия также были получены по содержанию IgE, показатели которого приходили к норме в основной группе и оставались повышенными в группе сравнения. Сходные изменения наблюдались и относительно показателя сенсibilизации к ОБМ, который был умеренно повышен в группе сравнения и находился в пределах нормы у пациентов основной группы. В группе сравнения уровни гормонов кортизола и прогестерона были достоверно ниже, чем в пациентов основной группы.

Таблица 17.

Иммунологические параметры в 2-х группах пациентов с разной терапией через 3-4 недели после лечения

Группа/параметры	Основная гр., n=40	Гр. сравнения, n=35	P
Содержание ФНО- α в крови (пг/мл)	11,3 \pm 6,4	103,6 \pm 2,7 \square	<0,01
Продукция ИФН- γ спонтанная (пг/мл)	191,8 \pm 97,7	53,08 \pm 37,3	<0,01
Содержание ИФН- γ в крови (пг/мл)	158,55 \pm 63,6	36,08 \pm 5,8	<0,01
Продукция ИЛ-10 спонтанная (пг/мл)	100,45 \pm 42,5	14,7 \pm 3,6	<0,01
Содержание IgE в крови (г/л)	98,9 \pm 32,6	204 \pm 45,1	<0,01
Соотношение CD4/CD8	2,2 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2	<0,05
CD16 (NK- клетки) (%)	2,0 \pm 1,2	15,5 \pm 2,0	<0,05
РБТЛ на ОБМ (15мг/мл)	0,86 \pm 0,05	1,3 \pm 0,1	<0,05
Содержание кортизола (нмоль/л)	404,8 \pm 67,9	112,5 \pm 55,6	<0,05
Содержание ПГ (пкмоль/л)	8,2 \pm 2,3	2,1 \pm 0,2	<0,05

Катамнестическое наблюдение выявило более благоприятный исход у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения. Так, через 6 месяцев в основной группе частота неврологического дефицита составила 30%, тогда как в группе сравнения 62,9%. Через 1 год разница по баллам в группах при оценке по шкале EDSS составила 3,5 раза: 0,8 \pm 0,1 и 2,8 \pm 0,9 баллов соответственно, $p < 0,01$. Было установлено, что через 1 год в основной группе частота сохраняющихся очагов на МРТ была в 1,4 раз меньше, чем в группе сравнение (67,5% против 91,4%). Исследование ВП выявило нормализацию амплитуд корковых ответов Р37 через год в основной группе в 45% случаев, тогда как в группе сравнения этот показатель оставалась сниженным в 97,1% случаев. Комплексная оценка терапии показала, что среди пациентов основной группы положительный результат после одного курса терапии был получен в 95% случаев, и только 2 случаях наблюдались обострения заболевания через 1 месяц после регресса симптоматики, потребовавшие повторных курсов лечения, в 1 случае был диагностирован РС. Тогда как группе сравнения положительный эффект был получен только в 77,1% случаев: обострение наблюдались у 8 пациентов, из них 6 детям был поставлен диагноз РС (17,1%).

На основании полученных результатов был разработан алгоритм терапии с учетом этиологии, характера течения и тяжести заболевания (рис. 3).

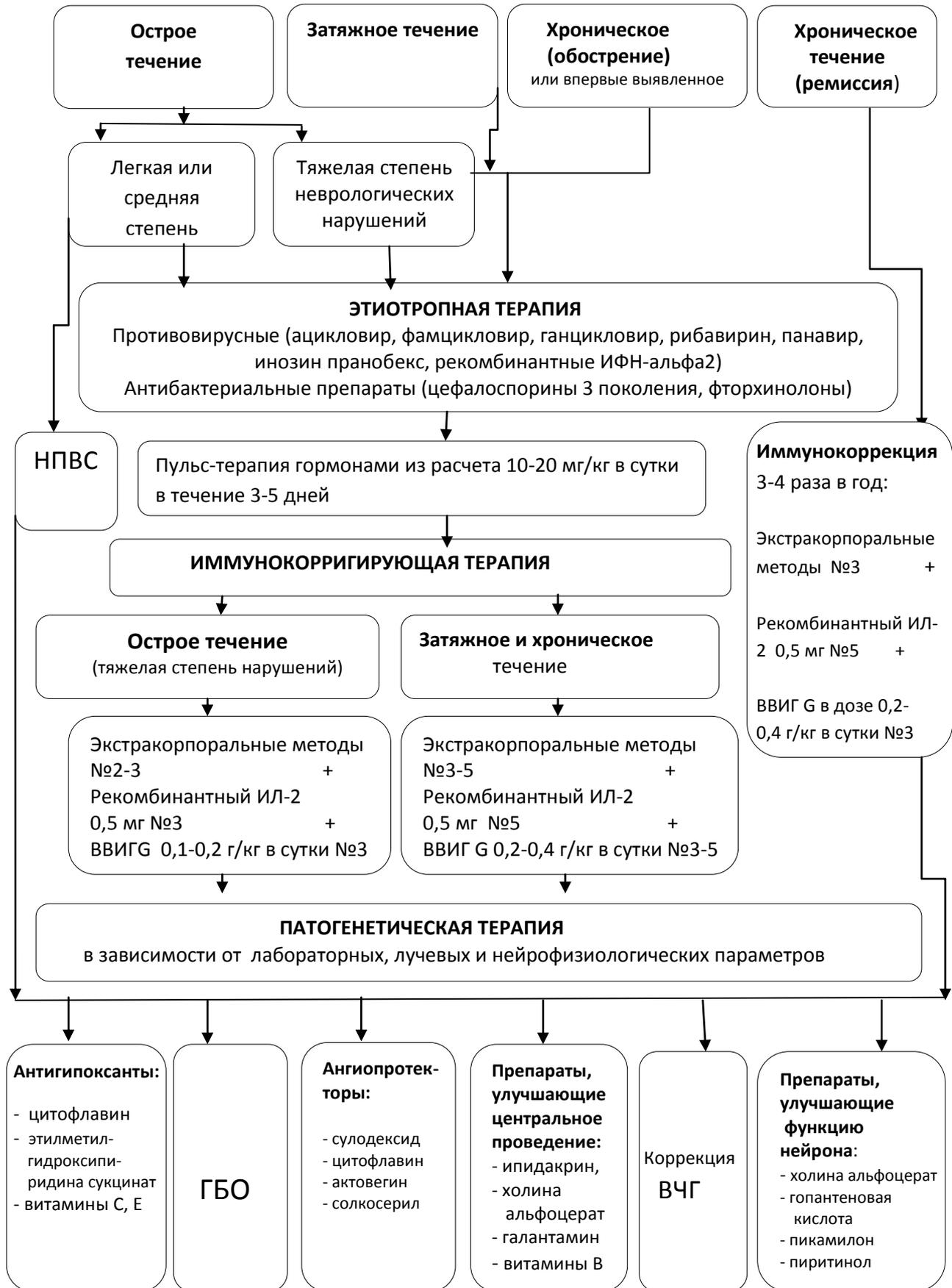


Рис. 3. Алгоритм терапии лейкоэнцефалитов у детей

ВЫВОДЫ

1. В структуре энцефалитов у детей лейкоэнцефалиты составляют до 75,8%, в отличие от полиоэнцефалитов, на долю которых приходится 16,9%, и панэнцефалитов, встречающихся в 7,3% случаев. В этиологии лейкоэнцефалитов в 74,2% случаев имеют значение вирусные агенты, среди которых герпесвирусы составляют 78%, тогда как развитие панэнцефалитов в 82% случаев обусловлено врожденной вирусной инфекцией, а при полиоэнцефалитах в 45,1% определяется вирус клещевого энцефалита. Установлено, что лейкоэнцефалиты составляют до 95% энцефалитов среди детей от 4 до 6 и от 13 до 17 лет, тогда как полиоэнцефалиты - 1/2 случаев энцефалитов у детей до 1 года и 30% среди пациентов 7-12 лет, а возраст детей с панэнцефалитом в 86,4% младше 3 лет. Летальность при энцефалитах составила 1,3%, в том числе при лейкоэнцефалитах - 0,4%, при пан - 4,5%, а при полиоэнцефалитах - 3,9%.

2. Особенности клинических проявлений, характер течения и исходы лейкоэнцефалитов зависят от этиологии и возраста детей. Как при остром течении, наблюдавшемся в 56,7% случаев и в 1/2 случаев вызванном ВВЗ, так и при затяжном течении (19,7%) у 28,9% детей, ассоциированном с *V. burgdorferi*, до 71-80% составляют дети младше 12 лет. Хроническое течение (23,6%) в 76% случаев связано с ВЭБ и/или ВГ-6 типа и в 63% встречается среди детей старше 13 лет. Клиническая картина при остром течении характеризуется монофазностью нарастания симптомов, изолированным поражением белого вещества головного мозга в 87% случаев и выздоровлением у 76,2% пациентов. Затяжное течение отличается развитием обострений, нарастанием симптомов в среднем $3,2 \pm 0,4$ месяца, а также вовлечением, как головного, так и спинного мозга в 55,6%, с исходом в легкий неврологический дефицит в 84% случаев заболевания. При хроническом течении характерна «стертая» клиническая картина в дебюте, последующее распространенное поражение структур нервной системы с наиболее частым развитием оптикоэнцефаломиелимита (52%) и с исходом в рассеянный склероз у 44,4% пациентов.

3. Выявлены морфоструктурные параллели лейкоэнцефалитов. При остром течении имеет место в 53,8% отсутствие на МРТ очагов в режиме FLAIR-ИП, а в 11,7% выявление их только при диффузионно-взвешенном изображении, в 78,3% наличие до 5 очагов, характеризующихся масс-эффектом и повышением пиков Cho на МРСС, а также увеличение амплитуд коркового ответа P37 в 70% случаев, что свидетельствует о воспалительном характере повреждения белого вещества. При затяжном течении, наблюдается появление в среднем 5-6 очагов на МРТ в режиме FLAIR-ИП, наличие измененного МР-сигнала на T1-ВИ, повышение пиков Cho, Cr и myo-inositola при МРСС, а также увеличение межпикового интервалов N22-N37 и N22-N30 в 51,5-84,8% случаев, отражающих процессы демиелинизации проводников головного и спинного мозга. Хроническое течение отличается наличием более 10 очагов в 74% случаев, снижением в них NAA на МРСС и «обеднением» трактов головного мозга при МР-трактографии в половине случаев, а также изменением параметров зрительных и когнитивных вызванных потенциалов в 74% случаев, что обусловлено развитием процессов демиелинизации и дегенерации структур ЦНС.

4. Впервые разработана рабочая классификация лейкоэнцефалитов, основанная на клинико-этиологических и морфоструктурных особенностях, позволяющая унифицировать диагностику и регистрацию пациентов с инфекционными поражениями белого вещества.

5. Установлено, что острое течение лейкоэнцефалитов характеризуется повышением продукции кортизола (960 ± 105 нмоль/л), умеренной активацией процессов СРО (в среднем ХЛ $\max = 1,4 \pm 0,19$, светосумма ХЛ $= 187,5 \pm 39$), увеличением содержания ИФН- γ

в крови и ЦСЖ, а также альбуминового индекса до 5,0-6,6 при нормальных показателях ОБМ в ЦСЖ более чем в 1/2 случаев заболевания. При затяжном течении наблюдается повышение кортизола в среднем 1312 ± 156 нмоль/л, активация процессов СРО (в среднем ХЛ $\text{max} = 2,56 \pm 0,57$ и светосумма ХЛ = 453 ± 113), снижение индекса ИФН- γ / ИЛ-4 до 0,25 (против 11 при остром) и увеличение содержания ОБМ в ЦСЖ, составляющее $3,6 \pm 0,6$ нг/мл. Хроническое течение сопряжено с низкими показателями кортизола (547 ± 70 нмоль/л) и прогестерона ($2,8 \pm 0,8$ нмоль/л), увеличением СТГ ($15,5 \pm 2,5$ МЕ/л), а также с дефицитом продукции ИФН- γ и ИЛ-4, низкой активацией процессов СРО (ХЛ $\text{max} = 0,61 \pm 0,15$, светосумма ХЛ = 93 ± 41), а также повышением показателей сенсibilизации к ОБМ в 2-3 раза, индекса интратекального синтеза IgG до 9,6-10,7 и содержания ОБМ в ЦСЖ в среднем до $7,4 \pm 1,2$ нг/мл.

6. Представлена гипотетическая модель патогенеза лейкоэнцефалитов у детей, согласно которой основное значение в течении и исходах заболевания имеют особенности инфекционных агентов, поражающих иммунокомпетентные клетки, и недостаточность факторов врожденного иммунитета с дефицитом ИЛ-2, определяющих несостоятельность системного и интратекального Т-клеточного звена иммунитета и гиперактивацию В-клеточного звена, а также развитие нейроэндокринной дисрегуляции с нарушением продукции половых гормонов и гормонов стресса, что приводит к нарушению эрадикации и персистенции возбудителей в клетках глии, развитию аутоиммунного процесса в ЦНС, сопровождающегося демиелинизацией и дегенерацией белого вещества.

7. Установлены прогностические критерии неблагоприятного течения лейкоэнцефалитов у детей, на основании которых развитие рассеянного склероза наблюдается у детей в возрасте старше 13 лет в 91,6%, с преобладанием девочек в 2/3 случаев, при развитии многоочагового поражения белого вещества ЦНС на МРТ (10 и более очагов), ретробульбарного неврита и нарушений продукции половых гормонов, среди которых наиболее значимым является снижение прогестерона менее 2,0 нмоль/л.

8. Алгоритм диагностики лейкоэнцефалитов у детей, основанный на поэтапном проведении клинко-морфоструктурных, нейроэндокринных и иммунобиохимических исследований с учетом характера течения заболевания, способствует ранней диагностике и своевременной коррекции терапии. Алгоритм лечения лейкоэнцефалитов у детей, основанный на комплексной этиотропной, иммунокорректирующей и патогенетической терапии в сочетании с методами экстракорпоральной детоксикации, а также активная дифференцированная диспансеризация реконвалесцентов в зависимости от характера течения и тяжести, позволяют уменьшить показатель неврологического дефицита по шкале EDSS в 3,5 раза и сократить частоту обострений в 4,6 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики лейкоэнцефалитов необходимо использовать комплексное обследование больных для выявления основных диагностических критериев:

- клинко-неврологических, свидетельствующих о распространенности и локализации демиелинизирующего процесса, длительности заболевания и характере течения;
- этиологических;
- морфоструктурных (лучевых и нейрофизиологических), позволяющих оценить локализацию очагов, структуру, характер метаболических изменений в очагах, а также выраженность и распространенность нарушений проведения и активационных характеристик нейронов коры и ствола;
- нейроэндокринных, иммунологических и биохимических, уточняющих характер иммунного ответа, выраженность демиелинизирующего процесса в ЦНС и наличие маркеров аутоиммунного процесса.

2. Для ведения регистра пациентов, определения групп риска по развитию рассеянного склероза рекомендуется для использования в клинической практике рабочая классификация лейкоэнцефалитов у детей, позволяющая учитывать клинко-этиологические и морфоструктурные процессы в ЦНС, что необходимо для унификации диагностики.

3. Критериями прогноза исходов инфекционных лейкоэнцефалитов, позволяющими определить риск развития рассеянного склероза, являются: возраст пациентов старше 11 лет; наличие ретробульбарного неврита в анамнезе или при поступлении по данным клинического осмотра и/или нейрофизиологического обследования; многоочагового (более 10 очагов) поражения белого вещества ЦНС на МРТ в режиме FLAIR-ИП, а также дисбаланса половых гормонов (ПГ, ФСГ, ЛГ, тестостерона и эстрадиола). Учет этих параметров позволяет построить модель логистической регрессии и рассчитать вероятность развития неблагоприятного исхода лейкоэнцефалитов у детей в 91,7% случаев.

4. Терапия лейкоэнцефалитов должна быть комплексной этиопатогенетической в сочетании с экстракорпоральными методами детоксикации в зависимости от этиологии, течения и тяжести заболевания. При затяжном и впервые установленном хроническом течении, а также при остром течении (при тяжелой степени неврологических нарушений) лечение включает: пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10-20 мг/кг/сутки № 3-5, проведение экстракорпоральных методов №3-5 через день, введение рекомбинантного ИЛ-2 в дозе 0,5 мг в/в № 3-5, с последующим назначением ВВИГ G в дозе 0,1-0,4 г/кг в сутки № 3-5, при параллельном применении рекомбинантных ИФН- α 2, которые вводятся по 1 млн. МЕ 1 раз в сутки в/м 10 дней (детям старше 3 лет) или в свечах по 500 тыс. МЕ 2 раза в день (детям до 3 лет) при остром течении, а при затяжном и хроническом - затем 2 раза в неделю в течение 1 или 3 месяцев соответственно. После цитокинотерапии назначается холина альфосцерат в дозе 20-50 мг/кг в сутки (не более 1000 мг) в/в №10-14, а затем внутрь по 400-800 мг в сутки в течение 1 мес. При неврологическом дефиците с поступления более 3 баллов по шкале EDSS, а также при наличии признаков аксонопатии параллельно вводится ипидакрин в/м или п/к 1-2 раза в сутки в разовой дозе: 5 мг - детям до 5 лет, 7,5 мг – с 6 до 10 лет, 15 мг - старше 11 лет в течение 10-14 дней, затем внутрь по 10-20 мг 2-3 раза в день 1 месяц. Одновременно применяется этиотропная терапия в течение 10-14 дней. При остром течении ЛЭ и средней степени тяжести неврологического дефицита назначается только этиотропная и патогенетическая терапия без применения методов иммунокоррекции (патент на изобретение №2348411 от 10.03.2009г, отчет по клиническим испытаниям препарата ронколейкин, 2009 г).

5. Рекомендован для практического применения диспансерный мониторинг за реконвалесцентами лейкоэнцефалитов у детей. Длительность наблюдения при остром течении с отсутствием очаговых изменений на МРТ составляет 2 года, при остром течении с наличием очагов – 3 года, при затяжном – 5 лет, при хроническом - до перевода во взрослую сеть. Клинико-неврологический мониторинг проводится неврологом при остром и затяжном течении - через 3, 6 и 12 месяцев, а в дальнейшем 1 раз в 6 месяцев, а при хроническом – 1 раз в 3-4 месяца. Консультация окулиста, психолога и эндокринолога при остром и затяжном течении назначается по показаниям, а при хроническом 1 раз в год. Исследование мультимодальных ВП, ЭЭГ и доплерография или дуплексное исследование сосудов мозга при остром течении проводится через 3 мес., а дальше - по показаниям; при затяжном – через 3 мес., 6 мес., 12 мес., а затем – по показаниям, а при хроническом – каждые 6 месяцев. МРТ назначается при остром течении - через 6 мес., а при затяжном и хроническом – через 3, 6 и 12 мес., а в дальнейшем 1 раз в год при сохранении очаговых изменений в белом веществе ЦНС и включает применение стан-

дартных МРТ программ, введение контраста и расчет измеряемого коэффициента диффузии, МР-трактографию, а в спорных случаях – МРСС, что позволяет констатировать наличие демиелинизации, развитие резидуального глиоза и нейрональных нарушений. У пациентов с когнитивным дефицитом для прогноза рекомендовано ПЭТ с глюкозой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова, Г.П. Случай лейкомиелита при иксодовом клещевом боррелиозе / Г.П. Иванова, М.Н.Сорокина, Н.В. Скрипченко и соавт. // Ж. Педиатрия, 2002. - №5. - С. 105-107 **(рекомендован ВАК)**.
2. Иванова, Г.П. Диагностические возможности нейромиджа при очаговых формах клещевого энцефалита у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: матер. II Конгресса педиатров-инфекционистов (8-10 декабря 2003 г.) – М., 2003. - С.45.
3. Иванова, Г.П. Опыт применения глиатилина при инфекционных диссеминированных энцефаломиелитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Я.Ю. Старшинов и соавт. // Нейроиммунология: матер. XII Всеросс. конф. (30 июня - 4 июля 2003 г.) - Ж. Нейроиммунология, 2003. – Т.1. - №2. - С.132.
4. Иванова, Г.П. Новые аспекты патогенеза демиелинизирующих заболеваний у детей и подростков / Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Страшинов Я.Ю. и соавт. // Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей: матер. Всеросс. конф. (28-30 января 2003 г.) - СПб, 2003. - С.50.
5. Иванова, Г.П. Инфекционные диссеминированные энцефаломиелиты у детей: перспективы лечения / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Я.Ю. Старшинов и соавт. // матер. VI Росс. Съезда инфекционистов (29-31 октября 2003 г.) – СПб, 2003. – С. 358-359.
6. Иванова, Г.П. Клинические особенности демиелинизирующих рассеянных энцефаломиелитов у детей и подростков / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Я.Ю. Старшинов // Ж. Педиатрия, 2004. - №1. - С. 52-57 **(рекомендован ВАК)**.
7. Иванова, Г.П. Клинико-лучевые и нейрофизиологические особенности инфекционных лейкоэнцефалитов у детей / Иванова Г.П., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и соавт. // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (инфекция и иммунитет): матер. 3 Конгресса детских инфекционистов (8-10 декабря 2004 г.) – М., 2004. - С. 84-85.
8. Иванова, Г.П. Клинико-лучевые особенности поражений нервной системы при ветряной оспе / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова // Нейроиммунология: матер. XIII Всеросс. конф. (24-27 мая 2004 г.) - СПб, 2004. - С. 46-47.
9. Иванова, Г.П. Клинико-лучевая диагностика клещевых нейроинфекций у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Современные аспекты клинико-лучевой диагностики в многопрофильном лечебном учреждении: матер. конф., посвященной 75-летию кафедры рентгенологии и радиологии ВМА (8-10 декабря 2004 г.) - СПб, 2004. - С. 118-119.
10. Иванова, Г.П. Особенности клещевого энцефалита у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Ж. Инфекционные болезни, 2004. - Т.2. - №3. - С. 5-10 **(рекомендован ВАК)**.
11. Иванова, Г.П. Прогностические критерии течения инфекционных лейкоэнцефалитов у детей / Иванова Г.П., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и соавт. // Терапия инфекционных заболеваний у детей. Современные представления и нерешенные вопросы: матер. Всеросс. научно-практ. конф. (11-13 октября 2005 г.) - СПб, 2005. – С. 57.
12. Иванова, Г.П. Лучевая диагностика диссеминированных энцефалитов, вызванных вирусом клещевого энцефалита и боррелиями / Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова, Н.В.

Скрипченко и соавт. // Ж. Нейрохирургия и невр. детского возраста, 2005. - №2. - С. 23-32 **(рекомендован ВАК)**.

13. Иванова, Г.П. Рибавирин в терапии очаговых форм клещевого энцефалита / Г. П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий и соавт. // Человек и лекарство: матер. XII Росс. нац. конгресса (18-22 апреля 2005 г.) – М., 2005. - С. 392.

14. Иванова, Г.П. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидного состава ЦСЖ при вирусных нейроинфекциях у детей / Г.П. Иванова Л.А.Алексеева, Н.В Скрипченко и соавт. // Ж. Детские инфекции, 2006. – Т. 5. - № 2. - С. 12-22 **(рекомендован ВАК)**.

15. Иванова, Г.П. Эффективность препарата вессел дуэ ф при инфекционных церебральных васкулитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Матер. IX Всеросс. съезда неврологов (29 мая - 2 июня 2006 г.) - Ярославль, 2006. – С.181.

16. Иванова, Г.П. Клинические особенности спорадического клещевого энцефалита у детей на территории / Г.П. Иванова, Н.В. Моргацкий, Н.В. Скрип-ченко и соавт. // Ж. Детские инфекции, 2006. - Т.5. - №1 – С. 24-29 **(рекомендован ВАК)**.

17. Иванова, Г.П. Энцефалиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и боррелиями у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Ж. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2006. - №3. - С. 36-41 **(рекомендован ВАК)**.

18. Иванова, Г.П. Церебральные васкулиты – ключевой фактор патогенеза нейроинфекций у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц и соавт. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: матер. 5 Росс. Конгресса детских инфекционистов. - СПб, 2006. - С. 159-160.

19. Иванова, Г.П. Герпетические поражения головного мозга у детей и возможности улучшения исходов / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова и соавт. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: матер.5 Росс. конгресса детских инфекционистов.- СПб, 2006. - С. 160.

20. Иванова, Г.П. Эпилепсия при наследственных заболеваниях (клинический случай) / Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и соавт. // Трудные случаи в диагностике и лечении эпилепсии: сборник тезисов I Конгресса неврологов СЗФО. - СПб, 2006.– С. 39-40.

21. Иванова, Г.П. Клинико-лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова // Ж. Нейроиммунология, 2007. – Том V, №3-4. - С. 27-32.

22. Иванова, Г.П. Иксодовый клещевой боррелиоз. В кн. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: руководство для практикующих врачей. Под ред А.А. Баранова и соавт. / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // М: ЛИТТРА, 2007. - С. 860-877.

23. Иванова, Г.П. Эффективность применения глиатилина при лейкоэнцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Ж. Нейроиммунология, 2007. – Т. V. – № 1. – С. 27-32.

24. Иванова, Г.П. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова и соавт. // Ж. Педиатрия, 2007. - Т.86. - №1. - С. 101-115 **(рекомендован ВАК)**.

25. Иванова, Г.П. Применение препарата «сулодексид» при инфекционных церебральных васкулитах у детей. В кн. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекцию. [Под ред. Н.Н. Петрищева] / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // СПб: ИИЦ ВМА, 2007. - С.165-172.

26. Иванова, Г.П. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей / Скрипченко Н. В., Иванова Г.П. / М.: Изд-во «Медицина», 2008. – 424 С.

27. Иванова, Г.П. Диагностическая значимость вызванных потенциалов мозга при вирусных энцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина // Ж. Инфекционные болезни, 2008. – Т. 6. - №4. - С. 5-10 **(рекомендован ВАК)**.
28. Иванова, Г.П. Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма). В кн. Инфекционные болезни у детей: руководство для врачей. [Под ред. В.В. Ивановой] / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - С. 233-240.
29. Иванова, Г.П. Прогнозирование инфекционных лейкоэнцефалитов у детей / Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н. и соавт. // Матер. IX Всероссийского съезда неврологов (29 мая - 2 июня 2006 г.) - Ярославль, 2006. – С.182.
30. Иванова, Г.П. Опыт применения внутривенных иммуноглобулинов при энцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик и соавт. // Нейроиммунология. Нейроимидж: матер. XVI Всеросс. научно-практ. конф. (май, 2007 г.) – СПб, 2007. – С. 50-51.
31. Иванова, Г.П. Случай лейкодистрофии Канавана-Ван Богарта-Бертранда / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова и соавт. // Нейроиммунология. Нейроимидж: матер. XVI Всеросс. научно-практ. конф. (май 2007 г.) - СПб, 2007. - С. 51-52.
32. Иванова, Г.П. Возможности улучшения исходов при герпетических поражениях головного мозга у детей / Иванова Г. П., Скрипченко Н.В., Иванова М. В. и др. // Матер. Юбилейной конф. с междунар. участием, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина (29-31 мая 2007 г) - С. 290-291.
33. Иванова, Г.П. Значение системной энзимотерапии в лечении энцефаломиелитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Г.Ю. Кнорринг и соавт. // Сб. тезисов 7 Росс. съезда инфекционистов (25-27 октября 2007 г.) - Н. Новгород, 2007. - С.248.
34. Иванова, Г.П. Роль церебральных васкулитов в патогенезе нейроинфекций у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц и соавт. // Нейроиммунология. Нейроимидж: матер. XVI Всеросс. конф. (май, 2007 г.) - СПб, 2007. - С. 103.
35. Иванова, Г.П. Опыт лечения клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Н.В. Моргацкий и соавт. // Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита» (к 70-летию открытия вируса клещевого энцефалита): матер. Всеросс. конф. (15-16 ноября 2007 г.) – М., 2007.- С. 112-114.
36. Иванова, Г.П. Эффективность применения габриглобина в комплексной терапии энцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина и соавт. // Актуальные проблемы смешанных инфекций у детей (к 80-летию НИИДИ): матер. Всеросс. конф. (9-11 октября 2007 г.) - СПб, 2007. - С. 43.
37. Иванова, Г.П. Синдром рассеянного склероза при нейроинфекциях у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова // матер. I Балтийского Конгресса по детской неврологии, посвящ. 75-летию каф. нервных болезней СПб ГПМА, (8-9 июня 2007). – СПб, 2007. - С. 57-58.
38. Иванова, Г.П. Клинико-этиологические и возрастные особенности лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Актуальные проблемы психиатрии и неврологии: матер. Всеросс. Юбилейной научно-практ. конф. (18-19 октября 2007 г.) - СПб, 2007. – С. 163.
39. Иванова, Г.П. Клещевые инфекции у детей: диагностика, лечение и профилактика / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // Человек и лекарство: труды XV Росс. нац. конгресса (14-18 апреля 2008 г.) - Москва, 2008. - С. 431-448.
40. Иванова, Г.П. Диагностика, лечение и профилактика клещевых инфекций у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // Ж. Практ. медицина, 2008. - №31. - С. 31-37 **(рекомендован ВАК)**.

41. Иванова, Г.П. Вирусные энцефалиты у детей: прогнозирование исходов / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина и соавт. // Ж. Детские инфекции, 2009. – Т. 8, №2. - С. 3-5 **(рекомендован ВАК)**.
42. Иванова, Г.П. Клинико-этиологические и лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. аннот. докладов Всеросс. конф. (19-20 мая 2008 г.) – М., 2008. - С. 63-67.
43. Иванова, Г.П. Синдром рассеянного склероза при инфекциях у детей: причинно-следственная связь / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. аннот. докладов Всеросс. конф. (19-20 мая 2009 г.) – М., 2009.- С. 98-99.
44. Иванова, Г.П. Новые возможности терапии синдрома рассеянного склероза у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Поленовские чтения: тезисы Всеросс. научно-практ. конф. (22-24 апреля 2009 г.) - СПб, 2009. - С. 346-357.
45. Иванова, Г.П. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев и соавт. // Ж. Инфектологии, 2009. –Т.1.- №4. – С. 36-43 **(рекомендован ВАК)**.
46. Иванова, Г.П. Эффективность ронколейкина при лейкоэнцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н. В. Скрипченко, М.В. Савина и соавт. // Матер. I ежегод. Всеросс. конгресса по инф. болезням (30 марта -1 апреля 2009 г.) – Москва, 2009. – С.75.
47. Иванова, Г.П. Нейроэндокринные корреляции при лейкоэнцефалитах у подростков / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Нейроиммунология. Рассеянный склероз: матер. XVII Всеросс. конф. - СПб, 2009. - С. 43.
48. Иванова, Г.П. Особенности течения исходов лейкоэнцефалитов у подростков / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева и соавт. // Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций: матер. 7 Росс.–итал. конф. (14-16 мая 2009 г.) - В. Новгород, 2009. – С. 116-118.
49. Иванова, Г.П. Современные возможности этиопатогенетической терапии вирусных энцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик и соавт. // Ж. Детские инфекции, 2009. – Т. 8. - №1. - С. 39-43 **(рекомендован ВАК)**.
50. Иванова, Г.П. Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, В.В. Власюк и соавт. // Росс. вестник перинатологии и педиатрии, 2009. – Т. 54.- №5. - С. 82-86 **(рекомендован ВАК)**.
51. Иванова, Г.П. Новые подходы к нейрометаболической терапии лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Росс. вестник перинатологии и педиатрии, 2009. – Т. 54.- №3. - С. 38-55 **(рекомендован ВАК)**.
52. Иванова, Г.П. Гетерогенность иммунного ответа при исходном клещевом боррелиозе у детей / Г.П. Иванова, Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Ж. Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2009. - №3-4.- С. 26-40 **(рекомендован ВАК)**.
53. Иванова, Г.П. Цитокины при остром исходном клещевом боррелиозе и боррелиозном энцефаломиелите / Г.П. Иванова, Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Нейроиммунология. Рассеянный склероз: матер. XVII всеросс. научно-практ. конф. (27-30 апреля 2009 г.) – СПб, 2009. - С. 36-37.
54. Иванова, Г.П. Заместительная иммунотерапия больных тяжелыми инфекционными заболеваниями / Г.П. Иванова, Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко и соавт.// Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций: матер. 7 Росс-итальянской конф. (14 - 16 мая 2009 г.) - В. Новгород, 2009. - С. 5-7.
55. Иванова, Г.П. Значение клещевых инфекций в развитии синдрома рассеянного склероза у детей / Г.П. Иванова, Н.В Скрипченко, Е.А. Мурина // Актуальные вопросы

мед. биологии и паразитологии: матер. научно-практ. конф. (26-27 марта 2009 г.) - СПб, 2009. – С. 88-89.

56. Иванова, Г.П. Роль инфекционного и возрастного фактора в развитии лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Ж. Инфектологии, 2010. – Том 2, №2. - С. 54-61 (**рекомендован ВАК**).

57. Иванова, Г.П. Совершенствование лечения нейроинфекций, протекающих с синдромом васкулита / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Вестник Урал. Мед. Акад. - Выпуск 21. - Екатеринбург, 2010. - С.290-293.

58. Иванова, Г.П. Цитокиноterapia при лейкоэнцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.Б. Серебряная и соавт.// Матер. II Ежегод. Всеросс. конгресса по инфекционным болезням (29-31 марта 2010 г.) - Москва, 2010. - С. 127-128.

59. Иванова, Г.П. Технология дифференциальной диагностики лейкоэнцефалитов и рассеянного склероза у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева и соавт. // Матер. I конгресса Евро-Азиат. общества по инфекц. болезням (1-3 декабря 2010 г.) - Ж. Инфектологии. - СПб, 2010. - Т. 2, №3. - С. 158.

60. Иванова, Г.П. Полиморфизм синдромов поражения ЦНС при энцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Поленовские чтения: матер. Всеросс. научно-практ. конф. (6-10 апреля 2010 г.) – СПб, 2010. – С. 336-337.

61. Иванова, Г.П. Причины хронического течения лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева и соавт. // Матер. III Ежегодного Всеросс. конгресса по инфекц. болезням (28-30 марта 2011 г.) – М., 2011. - С. 144.

62. Иванова, Г.П. Клинико-этиологические и иммунологические особенности затяжных и хронических диссеминированных энцефаломиелитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина и соавт. / Матер. I конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (1-3 декабря 2010 г.) - Ж. Инфектологии. – СПб, 2010. - Т.2. - №3. - С. 87.

63. Иванова, Г.П. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, И.В. Бабаченко и соавт. // СПб, 2010. – 60 с.

64. Иванова, Г.П. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей / Г.П. Иванова, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко и соавт. // СПб, 2010.- 64 с.

65. Иванова, Г.П. Вирусные энцефалиты у детей. Современные принципы диагностики и терапии / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // Человек и лекарство: труды XVII Росс. нац. Конгресса. – Т. 2. - М., 2011. – С. 272-291.

66. Иванова, Г.П. Инфекционные лейкоэнцефалиты и рассеянный склероз: причинно-следственные связи / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // Матер. III Балт. Конгресса по детской неврологии (2-3 июня 2011г.) - СПб, 2011. - С. 88-89.

67. Иванова, Г.П. Патогенетические аспекты развития хронического течения лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева и соавт. // Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения: матер. научно-практ. конф. с международным участием (31 марта – 1 апреля 2011 г.) - Харьков: Изд-во «Апостроф», 2011. – С. 232-233.

68. Иванова, Г.П. Цитокиноterapia вирусных энцефалитов / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев // Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения: матер. научно-практ. конф. с междунар. участием, Харьков: Изд-во «Апостроф», 2011. - С. 234-235.

69. Иванова, Г.П. Энцефалиты у детей: клинико-диагностические особенности и терапия (лекция) / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // «Старые» и «новые» инфекции у детей в

современных условиях: матер. научно-практ. конф. (4 февраля 2011 г.) – СПб, 2011. - С.160-172.

70. Иванова, Г.П. Роль герпесвирусной инфекции в развитии лейкоэнцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Нейроиммунология. Рассеянный склероз: матер. XVIII Всеросс. конф. (27-30 сентября 2011 г.). - Ж. Нейроиммунология. – Т. IX, №3-4. - СПб, 2011. - С.79.

71. Ivanova, G. Double filtration plasmapheresis in pediatrics / G. Ivanova, U. Lobzin, R. Murtazina, et al. // Therapeutic apheresis and dialysis. – Vienna-Austria, 2011. - V.15. - №4. - P.19.

72. Иванова, Г.П. Особенности течения энцефалитов у детей раннего возраста / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики: матер. межрег. научно-практ. конф. (1-2 ноября 2011 г.) – Казань, 2011. – С. 83-84.

73. Иванова, Г.П. Структура неврологических осложнений при ветряной оспе / Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: матер. Всеросс. Ежегодного конгресса по инфекционным болезням (5-6 октября 2011г.) – СПб, 2011. - С. 49.

74. Иванова, Г.П. Социально-значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы (по материалам V Ежегодной Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием: Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, (26 ноября 2010г) / Г.П. Иванова, Т.М. Алексеева, А.А. Скоромец и соавт. // Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2011. - Вып.4. - С.48-61 (**рекомендован ВАК**).

75. Иванова, Г.П. Вирусные энцефалиты у детей: учебное пособие / Г.П. Иванова, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко и соавт. // СПб: Изд-во Н-Л., 2011.- 48 с.

Новые медицинские технологии и патенты

76. Иванова, Г.П. Критерии диагностики неблагоприятного прогноза при лейкоэнцефалитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Л.В. Говорова // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: сб. науч. трудов. - Т.1. - СПб, 2011. - С. 6-17.

77. Иванова, Г.П. Диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей: новая мед. технология / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова и соавт. // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: сб. науч. трудов. - Т.1. - СПб, 2011. - С. 18-29.

78. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Говорова Л.В. Способ прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков // Патент России № 2407449. 27.12.2010.

79. Иванова Г.П., Скрипченко Н. В., Моргацкий Н.В. Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей // Патент России №2348411. 10.03.2009.

80. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Савина М.В, Григорьев С.Г. Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей // Патент №2372839. 20.11.2009.

81. Иванова Г.П., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Савина М.В. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей // Патент России №229528. 20.03.2007.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСВП	акустические стволовые вызванные потенциалы
АТ	антитела
ВВЗ	вирус варицелла-зостер
ВВИГ G	внутривенные иммуноглобулины G
ВГ-6	вирус герпеса 6 типа
ВПГ	вирус простого герпеса 1 и 2 типа
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ЗВП	зрительные вызванные потенциалы
ИФН- γ	интерферон - гамма
ИЛ-2	интерлейкин-2
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-10	интерлейкин-10
КВИ	когнитивные вызванные потенциалы
КЭ	клещевой энцефалит
ЛЭ	лейкоэнцефалит
МРС	магнитно-резонансный сигнал
МРСС	магнитно-резонансная спектроскопия
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОБМ	основной белок миелина
ОЭМ	оптикоэнцефаломиелит
ПГ	прогестерон
ПАНЭ	панэнцефалит
ПЭ	полиоэнцефалит
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РБТЛ	реакция бласттрансформации лимфоцитов
РС	рассеянный склероз
СРО	свободно-радикальное окисление
СТГ	соматотропный гормон
ССВП	соматосенсорные вызванные потенциалы
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХЛ	хемилюминисценция
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦЭТЦ	циркулирующие эндотелиоциты
ЭФ	энцефалит
Cho	холин
Cr	фосфокреатин
DWI	диффузионно-взвешенное изображение
myo-inositol	мио-инозитол
NK	натуральные киллеры
NAA	N- ацетиласпартат
PWI	перфузионно-взвешенное изображение
V.b.	V. burgdorferi (боррелии бургдорфери)