DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-83-94

Инфекционные болезни, 2021, т. 19, №2, с. 83–94
Infectious diseases, 2021, volume 19, No 2, p. 83–94

Анализ эффективности иммунотерапии раннего и позднего нейроборрелиоза у детей

Н.В.Скрипченко[1,2], Г.П.Иванова[3], Е.Ю.Скрипченко[1,2], А.А.Вильниц[1], Е.Ю.Горелик[1]

[1]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[3]Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Иммуностимуляторы – препараты, повышающие эффективность антимикробной терапии, улучшающие исходы и участвующие в репарации поврежденных тканей.
Цель. Оценить эффективность включения в терапию раннего и позднего нейроборрелиоза (НБ) у детей иммуностимуляторов: глюкозаминил-мурамилдипептида (ликопид), рекомбинантного интерферона α-2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон®) и рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин).
Пациенты и методы. Обследовались и получали терапию 42 пациента с НБ в возрасте 2–17 лет. Диагноз включал клинико-эпидемиологические и лабораторно-этиологические методы (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция (ПЦР)) на *Borrelia burgdorferi* s.l. (B.b.). При раннем НБ проводилась электронейромиография, а при позднем – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга. Основную группу при раннем НБ составили дети (n = 13), получавшие ликопид 1 мг внутрь и Виферон®, суппозитории ректальные по 150 000 или 500 000 МЕ (в зависимости от возраста) 2 раза в сутки в течение 10 дней. При позднем НБ дети основной группы (n = 12) получали ронколейкин 0,5 мг в/в капельно №3. В группы сравнения вошли при раннем НБ – 9 детей, при позднем – 8, получавшие антибактериальную и патогенетическую терапию без иммуностимуляторов.
Результаты. При раннем НБ (n = 22) наблюдались дети с серозным менингитом и синдромом Банварта, а при позднем НБ (n = 20) – с синдромами лейкоэнцефалита и диссеминированного энцефаломиелита. Назначение ликопида и Виферона обеспечило эрадикацию B.b. в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) по результатам ПЦР и привело во всех случаях к полному восстановлению функции лицевого и периферических нервов, тогда как в группе сравнения у 11,1% (n = 1) сохранялась B.b. в ЦСЖ на 15-е сутки, а через 6 мес. неврологический дефицит выявлен у 2 (40%) детей из 5 с синдромом Банварта: в виде контрактуры мышц лица (n = 1) и полиневропатии (n = 1). При позднем НБ назначение ронколейкина способствовало сокращению койко-дней (в среднем на 13 суток) и среднего неврологического дефицита по шкале EDSS через 1, 6 и 12 мес. Через 1 год у ¼ детей наблюдался полный регресс очагов на МРТ, а у 41,6% (n = 5) – как очагов, так и клинических симптомов. В течение года отсутствовали обострения и ПЦР ликвора была отрицательной. В группе сравнения клиническое и/или лучевое обострение имели 3 (37,5%) детей.
Заключение. Включение в терапию иммуностимуляторов (ликопид, Виферон®) при раннем НБ, а при позднем – препарата ронколейкин способствует ускорению эрадикации боррелий, позволяет уменьшить неврологический дефицит, избежать обострений, прогрессирования инфекции и повторных курсов антибиотиков.
Ключевые слова: нейроборрелиоз, иммунотерапия, ликопид, Виферон, ронколейкин, дети

Для цитирования: Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Анализ эффективности иммунотерапии раннего и позднего нейроборрелиоза у детей. Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 83–94. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-83-94

Analysis of the effectiveness of immunotherapy for early and late neuroborreliosis in children

N.V.Skripchenko[1,2], G.P.Ivanova[3], E.Yu.Skripchenko[1,2], A.A.Vilnitz[1], E.Yu.Gorelik[1]

[1]Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation;
[2]Saint- Petersburg Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;
[3]Clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Saint Petersburg, Russian Federation

Для корреспонденции:

Скрипченко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Заслуженный деятель науки Российской Федерации

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9
Телефон: (812) 234-1038
E-mail: snv@niidi.ru
ORCID: 0000-0001-8927-3176

Статья поступила 04.06.2021 г., принята к печати 28.06.2021 г.

For correspondence:

Natalya V. Skripchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia; Head of Department of infectious diseases in children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Honored researcher of the Russian Federation

Address: 9 Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (812) 234-1038
E-mail: snv@niidi.ru
ORCID: 0000-0001-8927-3176

The article was received 04.06.2021, accepted for publication 28.06.2021

Immunostimulants are drugs that increase the effectiveness of antimicrobial therapy, improve outcomes, and participate in the process of repairing damaged tissues.
Objective. To evaluate the effectiveness of the inclusion of immunostimulants in the therapy of early and late neuroborreliosis (NB) in children: glucosaminylmuramyldipeptide (Licopid), recombinant interferon α-2b in combination with antioxidants vitamins E and C (Viferon®) and recombinant interleukin-2 (Roncoleukin).
Patients and methods. Forty-two patients with NB aged 2–17 years were examined and received therapy. The diagnosis included clinical-epidemiological and laboratory-etiological methods (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR)) for *Borrelia burgdorferi* s.l. (Bb). Electroneuromyography was performed in early NB, and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord was performed in late NB. The main group included children with early NB (*n* = 13) who received 1 mg of Licopid orally and Viferon® rectal suppositories 150,000 or 500,000 IU (depending on age) twice a day for 10 days. In late NB, children in the main group (*n* =1 2) received drip intravenous injection of Roncoleukin №3 at a dosage of 0.5 mg for 3 days. The comparison groups included 9 children with early NB and 8 children with late NB who received antimicrobial and pathogenetic therapy without immunostimulants.
Results. In early NB (*n* = 22), children with aseptic meningitis and Bannwarth syndrome were observed, and in late NB (*n* = 20) – children with leukoencephalitis and disseminated encephalomyelitis. The prescription of Licopid and Viferon® ensured the eradication of Bb in the cerebrospinal fluid (CSF) by PCR results and led to the complete recovery of facial and peripheral nerve function in all cases, whereas in the comparison group, in 11.1% (*n* = 1), Bb remained in CSF on day 15, and after 6 months, a neurological deficit was detected in 2 (40%) of 5 children with Bannwarth syndrome: in the form of facial muscle contraction (*n* = 1) and polyneuropathy (*n* = 1). In late NB, the presription of Roncoleukin reduced the duration of bed days (by an average of 13 days) and mean neurological deficit on the EDSS scale after 1, 6 and 12 months. After 1 year, ¼ of children had complete regression of foci on MRI, and 41.6% (*n* = 5) had regression of both foci and clinical symptoms. During the year, there were no exacerbations, and CSF PCR was negative. In the comparison group, 3 (37.5%) children had clinical and/or radiation exacerbation.
Conclusion. The inclusion of immunostimulants (Licopid, Viferon®) in therapy in early NB and the drug Roncoleukin in late NB accelerates the eradication of Borrelia, reduces neurological deficit, avoids exacerbations, progression of infection and repeated courses of antibiotics.
Key words: neuroborreliosis, immunotherapy, Licopid, Viferon, Roncoleukin, children

For citation: Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Vilnitz A.A., Gorelik E.Yu. Analysis of the effectiveness of immunotherapy for early and late neuroborreliosis in children. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(2): 83–94. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-83-94

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), или Лайм-боррелиоз, боррелиоз Лайма, болезнь Лайма – это группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых инфекций, передающихся иксодовыми клещами и вызываемых боррелиями вида *Borrelia burgdorferi* sensu lato (B.b.), включающего несколько геновидов, 3 из которых являются основными (*B. garinii*, *B. afzelii* и *B. burgdorferi* sensu stricto), т.к. вызывают ~80% всех случаев этой инфекции [1, 2]. ИКБ могут иметь острое, затяжное или хроническое течение, приводить к поражению различных органов и систем, среди которых нейроборрелиоз (НБ) является наиболее часто встречающимся в Европе и РФ, в т.ч. на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, по сравнению с синдромами, особенно в педиатрической популяции [3, 4]. С момента открытия возбудителя ИКБ (1981 г.) проведены многочисленные исследования по оценке эффективности антибактериальной терапии при ИКБ, которая в настоящее время у детей включает в основном препараты группы цефалоспоринов 3-го поколения, реже применяются тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины 2-го поколения и макролиды. Выбор антибиотика, доза, а также длительность введения зависят от характера течения (или стадии инфекции), клинического синдрома и тяжести. При этом наиболее продолжительные схемы применяются при затяжном течении с поражением нервной системы и/или органов, суставов, а особенно при хроническом, где курсы антибиотиков могут достигать 4 нед. и даже 2 мес. при ежедневном введении препаратов с различной кратностью [4, 5]. Нередко при хроническом течении назначаются повторные курсы, вызванные обострениями инфекции, приводящими к утяжелению и распространению процесса. Однако пролонгированная антибиотикотерапия имеет ряд нежелательных явлений, может быть причиной грибковых инфекций, антибиотико-ассоциированных диарей, в т.ч. энтероколитов, вызванных *Clostridium difficile*, приводит к полирезистентности различных бактерий и негативно влияет на иммунную систему ребенка. Кроме того, даже несколько курсов антибиотиков при ИКБ не всегда бывают успешными. Одной из причин их неэффективности являются свойства возбудителя, позволяющие ему персистировать многие годы в организме, такие как способность к образованию псевдокист, микроаэрофильность, антигенная изменчивость, подавление врожденного и приобретенного иммунного ответа [6]. В литературе известны описания хронических артритов боррелиозной этиологии, наиболее характерных для Американского континента, приводящих к обострениям и рецидивам, при которых пациентам проводят 3–5 курсов антибиотиков [7, 8]. Однако не только поражение суставов, но и инфекция нервной системы также может приобретать хроническое течение. Известны случаи хронического демиелинизирующего и аксонального процесса центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, связанные с этой инфекцией [9–11]. В связи с трудностями излечения исходы ИКБ не всегда бывают удовлетворительными и часто представлены дефицитами различной степени тяжести. Особое место в исходах НБ занимает «постлаймский синдром» или «синдром после терапии», при котором предполагается роль как живых, так и погибших боррелий в развитии клинической картины. «Постлаймский синдром» включает стойкие и малокурабельные неврологические синдромы (когнитивные дисфункции, нарушение сна, синдром хронической усталости и болевой синдром), сохраняющиеся даже после нескольких курсов антибиотиков [12].

Препаратами, улучшающими исходы НБ у детей, позволяющими сократить курсы антибактериальных препаратов, могут быть иммуностимулирующие средства, к которым относятся отечественные препараты глюкозаминил-мурамилдипептид (ликопид), рекомбинантный интерферон α-2b с антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон®) и рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин). Эти препараты многие годы успешно применяются при различных острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях у детей и взрослых в РФ и в странах ближнего зарубежья, как в моно-, так и комплексной терапии [13–16]. Все сказанное свидетельствует о необходимости проведение анализа эффективности их включения для оптимизации терапии НБ у детей.

Цель. Оценить эффективность включения в терапию раннего и позднего нейроборрелиоза (НБ) у детей иммуностимуляторов: глюкозаминил-мурамилдипептида (ликопид), рекомбинантного интерферона α-2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон®) и рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин).

Пациенты и методы

Под наблюдением в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России находились 42 пациента с синдромами НБ в возрасте от 2 до 17 лет. Диагностика НБ включала: эпидемиологический анамнез (факт присасывания клеща, посещение эндемичной для болезни Лайма территории); выявление патогномоничных для инфекции клинических симптомов при осмотре или в анамнезе (мигрирующей эритемы и/или регионального лимфаденита), установление клинического синдрома поражения периферической и/или центральной нервной системы, проведение стандартных лабораторных методов исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови, а также этиологическую диагностику ИКБ с определением IgM и IgG в сыворотке крови и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в ЦСЖ и сыворотке крови на B.b. Для иммуноферментного анализа (ИФА) использовались тест-системы «Вектор-Бест», а для ПЦР – ООО «AmpliSens». Лабораторные исследования проводились при поступлении и в динамике наблюдения за пациентами. Исследование ЦСЖ на количественное содержание основного белка миелина (ОБМ) проводилось пациентам с поздним НБ с использованием тест-систем Beckman Coulter Company. Согласно длительности инфекции с момента присасывания клеща, а также наличия неврологического синдрома пациенты были разделены на группы с ранним и поздним НБ. При раннем НБ период от присасывания клеща до развития симптоматики составил от 3 нед. до 3 мес., при этом все случаи инфекции наблюдались в летне-осенний период. При позднем НБ период от момента присасывания клеща до развития клинической картины колебался от 8 мес. до 5 лет. Как при раннем, так и при позднем НБ в части случаев факт присасывания клеща оказался не установлен. Оценка неврологического дефицита при позднем НБ проводилась в баллах по стандартной международной расширенной шкале дефицита EDSS, применяемой для пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. У детей с ранним НБ с поражением периферической нервной системы проводилось электронейромиография (ЭНМГ) n. facialis и периферических нервов верхних и нижних конечностей на электронейромиографе «НейроМВП» фирмы «Нейрософт», Россия. При позднем НБ всем пациентам назначалась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга при поступлении, через 1, 6, 12 мес. на высокопольных томографах 1,5 Тесла с использованием стандартных импульсных последовательностей. Общая продолжительность мониторинга состояния пациентов после выписки из стационара с ранним НБ составила 6 мес., с поздним – 12 мес.

Сравнительная оценка эффективности включения иммуностимуляторов в терапию раннего НБ проводилась в 2 группах: основной (n = 13), в которой дети, кроме стандартной антибактериальной терапии, получали препараты глюкозаминил-мурамилдипептид (ликопид – ГАМ), рекомбинантный интерферон α-2b (ИФНα-2b) с антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон® РИФсА), и в группе сравнения (n = 9). ГАМ назначался детям в дозе 1 мг в сутки в течение 10 дней. ГАМ – отечественный препарат группы иммуностимуляторов, действующим веществом которого является глюкозаминил-мурамилдипептид – синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. Вместе с ГАМ дети основной группы получали РИФсА в форме ректальных суппозиториев в дозах: до 7 лет – 150 000 МЕ, с 7 лет и старше – 500 000 МЕ. Препарат назначался 2 раза в сутки в течение 10 дней. Интерфероны-α (ИФН-α) являются важной составляющей врожденного иммунитета. Способностью к продукции ИФН обладают практически все клетки организма, и спектр его биологической активности направлен на распознавание и элиминацию любой чужеродной генетической информации.

Оценка эффективности применения при позднем НБ препарата рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин – РИЛ2) также была оценена в 2 группах: основной (n = 12) и группе сравнения (n = 8). РИЛ2, как ГАМ и РИФсА, является отечественным препаратом, содержащим рекомбинантный цитокин интерлейкин-2 (ИЛ-2). ИЛ-2 является одним из основных цитокинов Th1-субпопуляций лимфоцитов, участвует в восстановлении Th1- и Th2-иммунного ответа, стимулирует продукцию ИФН-γ, цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, но также влияет и на врожденный иммунный ответ – усиливает фагоцитарную активность макрофагов, натуральных киллеров. Дети основной группы получали РИЛ2 в дозе 0,5 мг после его разведения в 200–400 мл NaCl 0,9% в/в капельно 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней. Всем пациентам с ранним НБ проводилась антибактериальная терапия – цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сутки в 2 введения в/в (или в/м) в течение 14 дней, а при позднем – 21 день. После основного курса назначался бициллин-5 в дозе 50 000 ЕД/кг массы тела 1 раз в месяц в/м при раннем – №3 и при позднем НБ – №6. При позднем НБ в терапию обеих групп также были включены экстракорпоральные методы (плазмаферез №2–3), иммуноглобулины G для внутривенного введения №2 в дозе 0,2–0,3 г/кг, пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг/сутки (не более 1,0 г)

№3. Пациенты всех групп при раннем и позднем НБ также получали патогенетические и симптоматические препараты: дегидратацию, нейрометаболиты и ноотропы, антигипоксанты и витамины.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациентов с НБ составил от 2 до 17 лет, и в 73,8% случаев – от 7 до 15 лет. Ранний НБ чаще встречался у детей 4–6 лет, а поздний – в более старшей возрастной группе, с 10 до 15 лет (табл. 1).

В группы с ранним НБ были включены дети с серозными менингитами и синдромом Баннварта, в группы с поздним НБ – пациенты с лейкоэнцефалитами (ЛЭ) и диссеминированными лейкоэнцефаломиелитами (ЛЭМ) (табл. 2). Синдром Баннварта, впервые описанный Garin и Bujadoux (1922) и Bannwarth (1944), у наших пациентов включал характерный для данного синдрома симптомокомплекс: серозный менингит, одно- или двустороннюю невропатию лицевых нервов и полиневропатию, установленную клинически и подтвержденную при ЭНМГ-исследовании.

Факт присасывания клеща и мигрирующая эритема (МЭ) отмечались только в ½ случаев у детей с ранним НБ (табл. 3). При этом у 18,2% детей МЭ наблюдалась в анамнезе за 4–7 дней до появления невропатии лицевого нерва и на момент госпитализации отсутствовала. У большинства детей (*n* = 9; 81,8%) присасывание клеща наблюдалось в голову, реже – у 18,2% (*n* = 2) – в верхнюю часть туловища. У 54,5% детей при осмотре выявлялся региональный лимфаденит, совпадающий по локализации с местом присасывания клеща и/или расположением МЭ. Часто (86,4%) в обеих группах отмечалось повышение температуры фебрильного или субфебрильного характера. Также у большинства пациентов с ранним НБ определялись общемозговые и менингеальные симптомы, как при серозном менингите, так и при синдроме Баннварта. При синдроме

Таблица 1. **Характеристика детей с ранним и поздним нейроборрелиозом по возрасту, n/%**
Table 1. ***Age distribution of children with early and late neuroborreliosis, n/%***

Нейроборрелиоз / *Neuroborreliosis*	Возраст, *n*/% / *Age, n/%*					
	до 3 лет / *≤3 years*	4–6 лет / years	7–9 лет / *years*	10–12 лет / *years*	13–15 лет / *years*	16–17 лет / *years*
Ранний НБ / *Early NB* (*n* = 22)	2/9,1	7/31,8	5/22,7	4/18,2	4/18,2	0/0
Поздний НБ / *Late NB* (*n* = 20)	0/0	0/0	4/20	8/40	6/30	2/10
Всего / *Total* (*n* = 42)	2/4,7	7/16,6	9/21,4	12/28,6	10/23,8	2/4,7

Таблица 2. **Характеристика синдромов раннего и позднего нейроборрелиоза у детей, *n*/%**
Table 2. ***Characteristics of early and late neuroborreliosis in children, n/%***

Синдромы нейроборрелиоза / *Neuroborreliosis syndromes*	Ранний НБ / *Early NB* (*n* = 22)		Поздний НБ / *Late NB* (*n* = 20)	
	основная группа / *experimental group* (*n* = 13)	группа сравнения / *control group* (*n* = 9)	основная группа / *experimental group* (*n* = 12)	группа сравнения / *control group* (*n* = 8)
Серозный менингит / *Serous meningitis*	6/46,2	4/44,4	0/0	0/0
Синдром Баннварта / *Bannwarth syndrome*	7/53,8	5/55,6	0/0	0/0
Лейкоэнцефалит / *Leukoencephalitis*	0/0	0/0	7/58,3	5/62,5
Диссеминированный лейкоэнцефаломиелит / *Disseminated leukoencephalomyelitis*	0/0	0/0	4/33,3	2/25
ЭМПР* / *EMPR**	0/0	0/0	1/8,3	1/12,5

**ЭМПР – энцефаломиелополирадикулоневрит.*
**EMPR–encephalomyelopolyradiculoneuritis.*

Таблица 3. **Клиническая характеристика детей с ранним нейроборрелиозом в основной и группе сравнения, *n*/%**
Table 3. ***Clinical characteristics of children with early neuroborreliosis in the experimental and control groups, n/%***

Признаки и симптомы / *Signs and symptoms*	Основная группа / *Experimental group* (*n* = 13)	Группа сравнения / *Control group* (*n* = 9)	Всего / *Total* (*n* = 22)
Факт присасывания клеща / *Signs of a tick bite*	7/53,8	4/44,4	11/50
МЭ (при поступлении) / *Erythema migrans (upon admission)*	4/30,8	3/33,3	7/31,8
МЭ (в анамнезе) / *Erythema migrans (history)*	3/23,1	1/11,1	4/18,2
Повышение Т ≤38°С / *Fever ≤38°C*	4/30,8	2/22,2	6/27,2
Повышение Т >38°С / *Fever >38°C*	8/61,5	5/55,5	13/59,1
Региональный лимфаденит / *Regional lymphadenitis*	7/53,8	5/55,5	12/54,5
Общемозговые симптомы (головная боль, тошнота, рвота) / *Cerebral symptoms (headache, nausea, vomiting)*	12/92,3	9/100	21/95,4
Менингеальные симптомы / *Meningeal symptoms*	11/84,6	7/77,8	18/81,8
1-сторонняя невропатия 7 п. ЧН* / *Unilateral neuropathy (seventh cranial nerves)**	5/38,5	4/44,4	9/40,9
2-стороння невропатия 7 п. ЧН* / *Bilateral neuropathy (seventh cranial nerves)*	2/15,4	1/11,1	3/13,6
Полиневропатия / *Polyneuropathy*	6/46,1	4/44,4	10/45,5
с нарушением чувствительности / *with impaired sensitivity*	3/23,1	2/22,2	5/22,7
со снижением мышечной силы и нарушением чувствительности / *with reduced muscle strength and impaired sensitivity*	3/23,1	2/22,2	5/22,7

**одно- или двусторонняя невропатия лицевого нерва.*
**unilateral or bilateral neuropathy of the facial nerve.*

Таблица 4. **Длительность клинических симптомов при раннем нейроборрелиозе у детей в основной группе (ГАМ + РИФсА) и в группе сравнения**
*Table 4. **Duration of clinical symptoms in children with early neuroborreliosis from the experimental and control groups***

Клинические симптомы/синдромы / *Clinical symptoms/syndromes*	Длительность симптомов, *M* ± *m*, сутки / *Duration of symptoms, M ± m, days*		p_{1-2}
	основная группа / *experimental group* (*n* = 13)	группа сравнения / *control group* (*n* = 9)	
Температура >37°С / *Fever >37°C*	6,2 ± 1,5*	15,2 ± 3,5	0,0082
Мигрирующая эритема / *Erythema migrans*	4,1 ± 1,8	4,5 ± 2,6	>0,05
Лимфаденит / *Lymphadenitis*	12,8 ± 4,5	15,4 ± 3,9	>0,05
Менингеальные симптомы / *Meningeal symptoms*	10,2 ± 1,9	16,3 ± 2,4	0,023
Общемозговые симптомы / *Cerebral symptoms*	2,6 ± 1,1	6,5 ± 1,6	0,011

Таблица 5. **Динамика лабораторных показателей при раннем нейроборрелиозе у детей в основной группе (ГАМ + РИФсА) и в группе сравнения, *n*/%**
*Table 5. **Dynamics of laboratory parameters in children with early neuroborreliosis from the experimental and control groups, n/%***

Лабораторные показатели / *Laboratory parameters*	Основная группа / *Experimental group* (*n* = 13)		Группа сравнения / *Control group* (*n* = 9)	
	до терапии / *before treatment*	на 15-е сутки / *on day 15*	до терапии / *before treatment*	на 15-е сутки / *on day 15*
ПЦР крови (+) / *PCR of blood samples (+)*	7/53,8	0/0	5/55,6	1/11,1%
ПЦР ЦСЖ (+) / *PCR of CSF samples (+)*	11/84,6	0/0	8/88,9	1/11,1%
Плеоцитоз** / *Pleocytosis***	115,0 ± 23,0	12,6 ± 3,0*	98 ± 16,1	45 ± 14
Общий белок, г/л / *Total protein, g/L*	0,61 ± 0,11	0,16 ± 0,01	0,5 ± 0,09	0,25 ± 0,02

**достоверные различия между группами, p < 0,05; ** содержание клеток в 1 мкл ЦСЖ.*
**significant differences between the groups, p < 0.05; ** cell count per 1 μL of CSF.*

Баннварата наблюдалась невропатия лицевого нерва одностороннего (*n* = 9; 75%) или двустороннего характера (*n* = 3; 25%), с развитием характерной для данного синдрома клинической картины пареза мимических мышц лица, лагофтальма. У части пациентов также отмечались боли и нарушение чувствительности в зоне иннервации ветвей тройничного нерва (33,3%), гиперакузия (25%), нарушение вкуса на передних ⅔ языка (16,6%). У 83,3% детей невропатия лицевого нерва сочеталась с симптомами полиневропатии и проявлялась полиневритическим типом расстройств чувствительности в виде «носков», «гольф», «перчаток»; выпадением или снижением сухожильных и периостальных рефлексов, симптомами натяжения нервных стволов, а в ½ случаев – со снижением мышечной силы до 2–3 баллов.

Сравнение длительности сохранения симптомов при раннем НБ у детей в зависимости от терапии показало, что назначение иммуностимуляторов (ГАМ и РИФсА) позволило сократить продолжительность температурной реакции примерно на 8 дней, а общемозговых (головная боль, рвота, тошнота) и менингеальных симптомов в среднем на 4 или 6 суток соответственно (табл. 4).

До терапии большая часть пациентов обеих групп (86,4%) имели положительный результат ПЦР на B.b. в ЦСЖ или в ЦСЖ и крови и редко (в 13,6%) ДНК боррелий определялось только в крови (табл. 5). В ЦСЖ у всех пациентов до лечения наблюдался умеренный плеоцитоз лимфоцитарного или смешанного лимоцитарно-нейтрофильного характера и отмечалось повышение общего белка в среднем до 0,61 и 0,5 г/л. После терапии на 15-е сутки у детей основной группы в ЦСЖ и крови ДНК боррелий методом ПЦР не выявлялась, а плеоцитоз снизился в среднем до 12,6 ± 3,0 в 1 мкл. В группе сравнения у 1 (11,1%) ребенка из 9 после терапии сохранялся положительный результат ПЦР на B.b. в крови и ЦСЖ, а плеоцитоз ЦСЖ имел достоверно более высокий показатель по сравнению с основной группой. Общий белок на 15-е сутки снизился до нормальных цифр в обеих группах.

Сравнение динамики восстановления неврологического дефицита при синдроме Баннварта также выявило более быстрый и полный регресс симптомов у детей основной группы, получавших вместе с антибиотиками иммуномодулирующую терапию (табл. 6). Уже через 1 мес. у большей части пациентов основной группы полностью регрессировала неврологическая симптоматика. Только у 2 детей наблюдалось частичное восстановление функции 7-й пары, и у 1 ребенка сохранялось снижение мышечной силы в конечностях до 3 баллов. Полиневритические расстройства чувствительности через 1 мес. сохранялись у 28,6% детей, симптомы натяжения нервных стволов – у 14,3%. Длительно сохранялись в обеих группах вегетативные симптомы (гипергидроз, мраморность, колебание артериального давления). Однако через 6 мес. в группе пациентов, получавших иммуностимуляторы, функция лицевого и периферических нервов была восстановлена. У детей группы сравнения восстановление дефицитов происходило медленнее, чем в основной группе, и через 1 мес. ряд неврологических симптомов сохранялся в 40–60% случаев, а через 3 мес. – в 20–40%. Через 6 мес. у 2 (40%) из 5 пациентов с синдромом Баннварта сохранялся остаточный дефицит в виде контрактуры мимических мышц лица с гемиатрофией и полиневропатии.

В отличие от раннего, при позднем НБ факт присасывания клеща от 8 мес. до 5 лет в анамнезе имели 6 (30%) пациентов, а 45% (*n* = 9) регулярно посещали лес на эндемичной территории. При наличии сведений о присасывании клеща его обследование, а также профилактика ИКБ у пострадавшего не проводилась. У всех детей отсутствовали сведения о МЭ и других ранних проявлениях ИКБ, также никто не получал антибиотикотерапию по поводу данной инфекции. У 35% (*n* = 7) неврологические симптомы развивались остро в течение 3–5 суток, а их развитию предше-

Таблица 6. **Динамика неврологических синдромов при синдроме Баннварта у детей в зависимости от терапии: в основной группе (ГАМ + РИФсА) и группе сравнения через 1, 3, 6 мес. от начала терапии, *n*/%**
*Table 6. **Dynamics of neurological syndromes in children with Bannwarth syndrome depending on their therapy: in the experimental and control groups 1, 3, and 6 months after treatment initiation, n/%***

Симптомы/синдромы / *Symptoms/syndromes*	Через 1 мес. / *After 1 month*		Через 3 мес. / *After 3 months*		Через 6 мес. / *After 6 months*	
	основная группа / *experimental group* (*n* = 7)	группа сравнения / *control group* (*n* = 5)	основная группа / *experimental group* (*n* = 7)	группа сравнения / *control group* (*n* = 5)	основная группа / *experimental group* (*n* = 7)	группа сравнения / *control group* (*n* = 5)
Слабость мимических мышц / *Weakness of the facial muscles*	2/28,6*	3/60	0/0	2/40	0/0	0/0
Контрактура мышц лица / *Facial muscle contracture*	0/0	1/20	0/0	1/20	0/0	1/20
Гемиатрофия лица / *Facial hemiatrophy*	0/0	0/0	0/0	1/20	0/0	1/20
Снижение силы в конечностях / *Reduced strength in the limbs*	1/14,3*	3/60	0/0	2/40	0/0	1/20
Нарушения чувствительности / *Impaired sensitivity*	2/28,6	2/40	0/0	2/40	0/0	1/20
Симптомы натяжения / *Tension symptoms*	1/14,3*	3/60	0/0	2/40	0/0	0/0
Вегетативные нарушения / *Vegetative disorders*	4/57,1	4/80	1/20	3/60	0/0*	1/20

**достоверные различия между группами, p < 0,05.*
**significant differences between the groups, p < 0.05.*

ствовал кратковременный (в течение 1–2 суток) подъем температуры тела до фебрильных или субфебрильных цифр.

Однако чаще (65%, *n* = 13) очаговые симптомы развивались подостро в течение нескольких месяцев при отсутствии общеинфекционных проявлений и преобладании неврологической симптоматики. Ранними проявлениями позднего НБ при подостром дебюте были жалобы на болевой синдром и другие нарушения чувствительности, а также когнитивные расстройства. Пациентов беспокоили головные боли (77%), боли в шее и спине (46%); утомляемость (46%); эмоционально-волевые нарушения (38%); снижение краткосрочной и оперативной памяти (сложности в запоминании нового школьного материала) (54%); нарушение внимания и отвлекаемость при выполнении школьных заданий (54%); ухудшение успеваемости в школе (54%); нарушение чувствительности (онемение, парестезии в области туловища, конечностей, лица) (46%). При развитии «развернутой» картины ЛЭ или диссеминированного лейкоэнцефаломиелита и госпитализации пациентов в стационар выявлялись симптомы, представленные в табл. 7. Как правило, отсутствовало глубокое расстройство сознания до комы, чаще наблюдалось оглушение, а в отдельных случаях (*n* = 3) – сопор. Частыми как на этапе развития жалоб, так и в дальнейшем были когнитивные расстройства, у части пациентов (*n* = 3) наблюдалось выпадения сразу нескольких высших корковых функций с развитием зрительной агнозии, афазии, апраксии, акалькулии. Тяжелые когнитивные расстройства наблюдалось у детей, имевших крупные субтотальные очаги в белом веществе полушарий с вовлечением мозолистого тела (табл. 8). Несмотря на редкость менингеального синдрома, частота плеоцитоза ЦСЖ составила 70%, со средним содержанием клеток 56 ± 16 в 1 мкл. Эпилептические приступы, как правило, одиночные или повторные, не имели стойкого характера и купировались в остром периоде неврологиче-

Таблица 7. **Характеристика клинико-лабораторных симптомов позднего нейроборрелиоза у детей на момент госпитализации, до терапии, *n*/%**
*Table 7. **Clinical and laboratory symptoms of late neuroborreliosis in children upon hospitalization before treatment initiation, n/%***

Симптомы и параметры / *Symptoms and parameters*	Основная группа / *Experimental group* (*n* = 12)	Группа сравнения / *Control group* (*n* = 8)	Всего / *Total* (*n* = 20)
Нарушение сознания / *Impaired consciousness*	6/50	4/50	10/50
Менингеальный синдром / *Meningeal syndrome*	3/25	1/12,5	4/20
Когнитивные нарушения / *Cognitive impairments*	10/83,3	6/75	16/80
Эпилептические приступы / *Epileptic seizures*	3/25	1/12,5	4/20
Парезы центральные / *Central paresis*	9/75	5/62,5	14/70
Нарушение чувствительности / *Impaired sensitivity*	10/83,3	5/62,5	15/75
Мозжечковые симптомы / *Cerebellar symptoms*	11/91,7	5/62,5	16/80
Экстрапирамидные симптомы / *Extrapyramidal symptoms*	1/8,3	1/12,5	2/10
Стволовые симптомы / *Brainstem symptoms*	5/41,7	2/25	7/35
5-я пара / *5th*	2/16,7	0/0	2/10
7-я пара / *7th*	2/16,7	0/0	2/10
глазодвигательные нервы (6, 3, 4) / *oculomotor nerves (6, 3, 4)*	2/16,7	2/25	4/20
Зрительные (2-я пара) / *Optic nerves (2nd)*	2/16,7	1/12,5	3/12,5%
Плеоцитоз >5 кл./мкл / *Pleocytosis >5 cells/mL*	9/75	5/62,5	14/70
ПЦР (+) на B.b. в ЦСЖ / *CSF positive for B.b. (PCR)*	9/75	6/75	15/75
ПЦР (+) на B.b. в крови / *Serum positive for B.b. (PCR)*	0/0	0/0	0/0
Число пациентов, имеющих ОБМ в ЦСЖ >0,5 нг/мл (%) / *Number of patients with MBP in CSF > 0.5 ng/mL (%)*	10/83,3	5/62,5	15/75%

Таблица 8. **МРТ-характеристика позднего нейроборрелиоза у детей до терапии, *n*/%**
*Table 8. **MRI findings in children with late neuroborreliosis before treatment initiation, n/%***

МРТ-характеристики / *MRI findings*	Основная группа / *Experimental group* (*n* = 12)	Группа сравнения / *Control group* (*n* = 8)	Всего / *Total* (*n* = 20)
Локализация очагов / *Location of lesions*			
субкортикальная / *subcortical*	11/91,7	6/75	17/85
перивентрикулярная / *periventricular*	10/83,3	5/62,5	15/75
паравентрикулярная / *paraventricular*	8/66,7	5/62,5	13/65
мозолистое тело / *corpus callosum*	4/33,3	1/12,5	5/25
ствол / *brainstem*	7/58,3	3/37,5	10/50
мозжечок / *cerebellum*	7/58,3	4/50	11/55
спинной мозг (1 зона) / *spinal cord (1 area)*	4/33,3	3/37,5	7/35
спинной мозг (2 и более зон) / *spinal cord (≥2 areas)*	2/16,7	0/0	2/20
таламусы / *thalamuses*	3/33,3	2/25	5/25
базальные ганглии / *basal ganglia*	1/8,3	0/0	1/10
Количество очагов / *Number of lesions*			
до 5 / *≤5*	5/41,7	5/62,5	10/50
6 и более / *≥6*	5/41,7	3/37,5	8/40
субтотальное поражение* / *subtotal lesions**	2/16,7	0/0	2/20
Размеры очагов / *Size of lesions*			
3–10 мм / *3–10 mm*	8/66,7	5/62,5	14/70
11–20 мм / *11–20 mm*	8/66,7	4/59	17/85
>20 мм / *>20 mm*	4/33,3	2/25	6/30

**очаги диффузно-сливного характера с вовлечение >75% белого вещества больших полушарий мозга.*
**diffuse and confluent lesions involving >75% of the white matter in the hemispheres.*

ских нарушений на фоне терапии и после регресса очаговых изменений. Приступы возникали у пациентов, имевших очаги в субкортикальных отделах лобных или височных долей. Часто встречались мозжечковые симптомы, пирамидная симптоматика и проводниковые расстройства чувствительности. У 75% детей содержание ОБМ в ЦСЖ было выше нормы, средний показатель в группе составил 4,5 ± 0,9 нг/мл, что подтверждало преимущественно демиелинизирующий характер изменений в ЦНС. ПЦР-диагностика ликвора на B.b. выявило положительный результат у 75%, а в 25% случаев в сыворотке крови определялись IgM и IgG методом ИФА.

Картина МРТ позднего НБ характеризовалась многоочаговым поражением преимущественно белого вещества больших полушарий головного и реже – спинного мозга (табл. 9). Только в 30% случаев очаги локализовались в таламусах и базальных ганглиях, но не распространялись на кору головного мозга. В спинном мозге чаще встречалась 1 зона поражения, как правило, в области шейных сегментов. Крупные очаги более 20 мм наблюдались в 30% случаев, а у 20% отмечалось субтотальное поражение белого вещества больших полушарий диффузно-сливного характера. Очаги имели неправильную форму и накапливали контрастное вещество в 40% случаев.

Оценка динамики неврологических симптомов в баллах по шкале EDSS, очаговых изменений при МРТ, а также сроков эрадикации B.b. по результатам ПЦР ликвора позволили выявить преимущество терапии с включением препарата РИЛ2 при позднем НБ у детей. Назначение рекомбинантного ИЛ-2 детям основной группы сократило продолжительность пребывания в стационаре в среднем на 13 суток, т.к. отмечалось более быстрое купирование неврологических симптомов, а также у всех пациентов наблюдалась эрадикация возбудителя по результатам ПЦР уже после завершения основного курса терапии в стационаре. Средний показатель по шкале EDSS у детей основной группы оказался ниже, чем в группе сравнения, через 1, 6 и 12 мес. после курса терапии. При назначении РИЛ2 в 25% случаев через 1 год наблюдался полный регресс очаговых изменений на МРТ, а у 41,6% пациентов также регрессировала и очаговая неврологическая симптоматика. Также у пациентов основной группы в течение года не наблюдалось клинических и МРТ-обострений нейроинфекции. При исследовании ЦСЖ методом ПЦР на B.b. через 12 мес. в основной группе результат оказался отрицательным. У пациентов группы сравнения в течение года в 25% случаев наблюдались радиологические обострения с появление «новых» очагов на МРТ при отсутствии клинической картины, а в 12,5% – клинико-радиологическое обострение с появлением неврологической симптоматики и очаговых изменений на МРТ. Через 1 год в 2 случаях у детей группы сравнения сохранялся положительный результат на B.b. в сочетании с повышением ОБМ в ЦСЖ. При клинических и/или МРТ-обострениях, а также лабораторных признаках сохраняющегося воспаления в ЦСЖ пациентам группы сравнения проводились повторные курсы антибактериальной терапии.

ИКБ остается самой распространенной инфекцией, переносимой клещами на территории РФ, что связано с высокими показателями инфицированности клещей B.b. (в отдельных регионах достигающей 60–70%); отсутствием вакцинопрофилактики; нестойкостью иммунитета у переболевших и рисками повторных случаев инфекции; возможностью передачи возбудителя даже при кратковременном присасывании клещей, факт которого может остаться для пациентов незамеченным; а также развитием случаев инфекции, имеющих первично-хроническое течение с отсутствием симптомов раннего периода инфекционного процесса. Продленные (до 2 мес.), а иногда и повторные курсы антибактериальных препаратов, рекомендованные для терапии этой инфекции, остаточные дефициты, а также инфекционно-опосредованные аутоиммунные процессы свидетельствуют, что эрадикация B.b. не является простой

Таблица 9. **Динамика клинических симптомов, лабораторных и МРТ-параметров при позднем нейроборрелиозе у детей в течение 1 года в 2 группах: основной (РИЛ2, *n* = 12) и группе сравнения (*n* = 8)**
*Table 9. **Dynamics of clinical symptoms, laboratory parameters, and MRI findings children with late neuroborreliosis during 1 year in 2 groups: experimental (recombinant interleukin-2; n = 12) and the control (n = 8)***

Анализируемые признаки / *Parameters analyzed*	Основная группа РИЛ2 «+» / *Experimental group recombinant interleukin-2 «+»* (*n* = 12)	Сравнения группа, ронко «–» / *Control group roncoleukin «–»* (*n* = 8)
Продолжительность первичной терапии в стационаре, койко-день / *Duration of primary in-patient treatment, days*	29,1 ± 5,4*	42,4 ± 6,1
Балл по шкале EDSS# через 1 мес. / *EDSS# score after 1 month*	2,5 ± 0,6	3,2 ± 1,1
Балл по шкале EDSS# через 6 мес. / *EDSS# score after 6 months*	1,5 ± 0,3*	2,9 ± 0,2
Балл по шкале EDSS# через 1 год / *EDSS# score after 1 year*	0,9 ± 0,4*	2,1 ± 0,3
Число пациентов с полным регрессом симптомов через 1 год, *n*/% / *Number of patients with complete regression of symptoms after 1 year, n/%*	5/41,6%*	2/25%
Полный регресс очагов через 1 год, *n*/% / *Complete regression of lesions after 1 year, n/%*	3/25%	2/25%
Число пациентов с «новыми» очагами на МРТ в течение 1 года, *n*/% / *Number of patients with new lesions detected by MRI within 1 year, n/%*	0/0%	2/25%
Число пациентов с клиническим обострением в течение 1 года, *n*/% / *Number of patients with clinical exacerbation within 1 year, n/%*	0/0%	1/12,5%
ПЦР (+) в ЦСЖ на B.b. на 22–24-е сутки / *CSF positive for B.b. (PCR) on days 22–24*	0/0%	1/12,5%
ПЦР (+) в ЦСЖ на B.b. через 1 год, *n*/% / *CSF positive for B.b. (PCR) after 1 year, n/%*	0/0%	2/25%
Число пациентов, имеющих ОБМ в ЦСЖ >0,5 нг/мл через 1 год, *n*/% / *Number of patients with MBP in CSF > 0.5 ng/mL after 1 year, n/%*	0/0%	2/25%

**достоверные различия между группами, p < 0,05.*
#международная расширенная шкала балльной оценки неврологического дефицита при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.
**significant differences between the groups, p < 0.05.*
#Expanded Disability Status Scale for patients with demyelinating diseases of the CNS.

задачей, особенно при хроническом и затяжном НБ [17, 18]. Известно негативное влияние продолжительных курсов антибиотиков, которые угнетают микрофлору кишечника, приводят к дисбиозу, одним из проявлений которого является нарушение синтеза витаминов микрофлорой кишечника, приводящее к снижению резистентности организма и активации условно-патогенной флоры. Считается, что развитие тяжелых форм и хронического течения инфекций может быть связано со способностью некоторых возбудителей подавлять иммунные реакции макроорганизма. Так, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что синдромы НБ развиваются у пациентов, инфицированных штаммами боррелий, обладающих высокой инвазивностью и ингибирующими свойствами на иммунную систему [19, 20]. Отсутствие в ряде случаев излечения при использовании в терапии только препаратов «прямого» антимикробного или противовирусного действия при многих инфекциях; нежелательные эффекты от их длительного применения; необходимость «очистки» макроорганизма не только от живых, но и погибших патогенов; ингибирующее влияние боррелий на иммунную систему пострадавшего являются теоретическими предпосылками применения препаратов группы иммуностимуляторов при НБ у детей. Иммуностимуляторы – это вещества, направленные на активацию различных звеньев иммунитета, которые повышают резистентность организма, увеличивают шансы на эрадикацию возбудителя, а также способствуют регенерации тканей, поврежденных патологическим процессом.

В исследовании авторов была проведена оценка эффективности включения в терапию 3 препаратов (ГАМ, РИФсА и РИЛ2), относящихся к группе иммуностимуляторов. Глюкозаминил мурамилдипептид (ГАМ) – активное вещество препарата ликопид – является синтетическим аналогом структурного активного фрагмента пептидоглюкана клеточной стенки известных бактерий. Клеточная стенка B.b. также содержит пептидогликан, который, как показали экспериментальные исследования, играет важную роль в патогенезе хронической инфекции [21]. ГАМ создан на основе *Lactobacillus bulgaricus*, и его биологическая активность реализуется посредством связывания ГАМ с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки). NOD2 является белком врожденного иммунитета, распознающим пептидогликан B.b., и вовлечен в продукцию провоспалительных цитокинов и иммунологическую защиту. В процессе инфекции у людей и экспериментальных животных формируется адаптивный иммунный ответ к пептидогликану B.b. ГАМ стимулирует функциональную активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, активность естественных киллеров, стимулирует синтез ряда провоспалительных ИЛ (ИЛ-1, -12, фактор некроза опухоли-α, ИФН-γ, колониестимулирующих факторов). ГАМ повышает эффективность противомикробных препаратов, не оказывает токсического воздействия на внутренние органы, а также эмбриотоксического и тератогенного действия. Известно исследование по оценке применение ГАМ в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. Так, Дегтяревой М.В. (2007) оценена эффективность включения препарата ГАМ у новорожденных в комплексную терапию тяжелых бактериальных и смешанных инфекций, протекающих с развитием пневмонии, что позволило сократить спектр антибактериальных препаратов и продолжительность их применения, предупредить развитие кандидоза, привело к нормализации клинических и иммунологических показателей крови. Назначение ГАМ при инфекции *Helicobacter pylory* привело к отсутствию рецидивов и снизило частоту ре-инфекции в течение 2–5 лет катамнеза [22]. Имеются положительные результаты применения ГАМ

в терапии затяжных или хронических заболеваний органов дыхания, в т.ч. туберкулеза, а также для профилактики частых респираторных инфекций у детей и взрослых [23].

Другим препаратом, включенным в комплексную терапию детей с ранним НБ, был Виферон®, содержащий кроме рекомбинантного ИФНα-2b также вспомогательные вещества: α-токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Аскорбиновая кислота и α-токоферола ацетат являются высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим и регенерирующими свойствами. Поскольку РИФсА разрешен к применению у детей с рождения, это делает его незаменимым при многих нейроинфекциях в педиатрической популяции. Система ИФН является важнейшей составляющей врожденного иммунитета, направленной на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации [24, 25]. Ранние ИФН (-α, -β) синтезируются в ответ на действие стимулирующих агентов, которыми могут быть вирусы, бактерии, грибы и др. патогены. Известно, что у детей способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции ИФН ниже, чем у взрослых, что объясняет необходимость их включения в терапию, особенно при инфекциях у детей. Ранние ИФН стимулируют удаление инфицированного материала с помощью цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов; запускают и активируют продукцию цитокинов и синтез позднего ИФН-γ. Препараты, содержащие рекомбинантный ИФН-α, применяются для лечения вирусных и бактериальный инфекций не только в РФ, но и других странах в виде инъекций, растворов для приема внутрь, суппозиториев, спрея для местного применения [26]. Эффективность препарата Виферон® в форме суппозиториев, содержащего рекомбинантный ИФНα-2b, при инфекциях у детей подтверждена многочисленными публикациями. Авторами РИФсА применялся в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста, что позволило избежать летальности, ускорить регресс инфекционных симптомов, а также уменьшить неврологический дефицит в исходе [27]. Позитивное влияние РИФсА на течение инфекционного процесса подтверждают исследование по оценке его эффективности при гриппе и других острых респираторных инфекциях у детей [28].

Большинство используемых в настоящее время препаратов иммуномодулирующего действия в основном действуют на систему врожденного иммунитета, индуцируют активность макрофагов и NK-клеток, стимулируют продукцию ИФН-α, что особенно важно на первых этапах инфекционного процесса. Однако при хроническом течении и внутриклеточной локализации инфекционных агентов на первый план выступает Th1-клеточный адаптивный иммунный ответ. Преимуществом цитокинового препарата РИЛ2 является его большая селективность эффектов, в отличие от многих других иммуномодуляторов. ИЛ-2 является основным цитокином Th1-субпопуляций лимфоцитов, участвует в восстановлении Th1- и Th2-иммунного ответа, стимулирует продукцию ИФН-γ, цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, но также влияет и на врожденный иммунный ответ – усиливает фагоцитарную активность макрофагов, натуральных киллеров. Международные исследования свидетельствуют, что ИЛ-2 также является промоутером субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) клеток ($CD4^+CD25^+FOX3^+$) и подавляет функциональную активность Th17, участвующих в аутоиммунных реакциях [29]. Имеются сведения о его эффективности при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите [30–32]. Рекомбинантный ИЛ-2 способствует регенерации нейронов и стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, восстанавливает взаимодействие между иммунной, нервной и эндокринной системами. Как и РИФсА, РИЛ2 разрешен к применению у детей с рождения, и в научно-практической литературе освещен опыт его применения при тяжелых и крайне тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях при остром и хроническом течении, иммунопатогенез которых характеризуется недостаточностью Th1-клеточного звена иммунитета и эндогенной продукции ИЛ-2. Так, РИЛ2 применялся в комплексной терапии вирусных энцефалитов и бактериальных гнойных менингитов у детей, что сократило сроки реабилитации пациентов, число осложнений, улучшив исходы по сравнению с группами сравнения [33–35].

Заключение

Таким образом, нейроборрелиоз у детей может проявляться поражением различных отделов нервной системы: оболочек и вещества ЦНС, а также краниальных и спинальных нервов с развитием синдромов, зависящих от длительности инфекционного процесса, и для характерных раннего или позднего периодов. Включение в терапию раннего НБ с синдромами серозного менингита и Баннварта иммуностимуляторов ГАМ и РИФсА обеспечило эрадикацию боррелий в ЦСЖ по результатам ПЦР на 15-е сутки, ускорило процессы восстановления неврологического дефицита и обеспечило во всех случаях полное клинико-лабораторное выздоровление через 6 мес., тогда как в группе сравнения дети, получавшие антибактериальную терапию без иммуностимуляторов, имели более продолжительный период выздоровления с сохранением неврологического дефицита через 6 мес. у 2 (40%) из 5 детей с синдромом Баннварта. Терапия хронического течения с синдромами позднего НБ сопряжена с еще большими сложностями, связанными с продолжительностью инфекционного процесса на начало лечения, иммунопатогенезом их развития, а также тяжестью клинической симптоматики, характерной для ЛЭ и ЛЭМ. Включение в терапию позднего НБ препарата РИЛ2, являющегося одним из основных цитокинов Th1-типа и участвующего в формировании клеточного адаптивного иммунного ответа и репарации нервной системы, позволило сократить сроки первичной госпитализации; избежать обострений, требующих повторных курсов антибиотиков; достоверно уменьшить средний показатель неврологического дефицита по шкале EDSS через 1 год по сравнению с пациентами, не получавшими РИЛ2 (0,9 ± 0,4 и 2,1 ± 0,3 балла соответственно). Полученные результаты позволяют рекомендовать включать в комплексную терапию раннего НБ у детей препараты ГАМ внутрь и РИФсА в форме ректальных суппозиториев в течение 10 дней, а в терапию позднего НБ – РИЛ2 в/в капельно в течение 3 дней.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors declare that there is no conflict of interest.
Информированное согласие
При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.
Informed consent
In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

1. Sood SK, Krause PJ. Lyme Disease. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition, 2008.
2. Aucott JN, Luft BJ. Lyme Disease. Cohen Jonathan, Infectious Diseases, Fourth Edition, 2017.
3. British Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. J Infect. 2011 May;62(5):329-38. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.03.006
4. Скрипченко НВ, Иванова ГП. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008.
5. Sood SK. Lyme disease in children. Infect Dis Clin North Am. 2015 Jun;29(2):281-94. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.011
6. Nadelman RB. Erythema migrans. Infect Dis Clin North Am. 2015 Jun;29(2):211-39. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.001
7. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. Dis Mon. 2018 May;64(5):195-212. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.01.007
8. Huppertz HI, Zemel L, Dressler F. Lyme Disease. Textbook of Pediatric Rheumatology, Chapter 42.
9. Скрипченко НВ, Иванова ГП, Скрипченко ЕЮ, Суровцева АВ. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: Комментарий, 2016.
10. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jun;30(6):1079-87. DOI: 10.3174/ajnr.A1579
11. Erol I, Kılıçarslan B, Saygi S, Demir S, Alehan F. Acute transverse myelitis in a child with Lyme disease and a review of literature. Pediatr Neurol. 2013 Apr;48(4):325-8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.001
12. Sanchez JL. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. Clin Lab Med. 2015 Dec;35(4):765-78. DOI: 10.1016/j.cll.2015.08.004
13. Малиновская ВВ, Чеботарева ТА, Парфёнов ВВ. Клиническая эффективность применения препарата Виферон® при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых. Альманах клинической медицины. 2014;35:109-115.
14. Дегтярева МВ. Итоги 10-летнего опыта применения препарата ликопид в неонатологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007;6:83-89.
15. Chop'iak VV, Pot'omkina HO. [Comparative characteristic of the treatment efficacy in patients with often recurrent acute respiratory infections complicated with immunodeficiency treated with likopid]. Lik Sprava. 2013 Mar;(2):106-17. Ukrainian.
16. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей. Под ред. Лобзина ЮВ. СПб: Альтер Эго, 2010.
17. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. Neurobiol Dis. 2010 Mar;37(3):534-41. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.016
18. Halperin JJ. Neuroborreliosis. Neurol Clin. 2018 Nov;36(4):821-830. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.06.006
19. Alitalo A, Meri T, Comstedt P, Jeffery L, Tornberg J, Strandin T, et al. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. Eur J Immunol. 2005 Oct;35(10):3043-53. DOI: 10.1002/eji.200526354
20. Panelius J, Ranki A, Meri T, Seppälä I, Meri S. Expression and sequence diversity of the complement regulating outer surface protein E in *Borrelia afzelii* vs. *Borrelia garinii* in patients with erythema migrans or neuroborreliosis. Microb Pathog. 2010 Dec;49(6):363-8. DOI: 10.1016/j.micpath.2010.06.006
21. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, et al. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jul 2;116(27):13498-13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116
22. Конорев МР, Андронова ТМ, Матвеенко МЕ. Применение пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2016;88(12):140-148. DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148
23. Малявин АГ. Обзор возможностей использования препарата Ликопид в пульмонологической и фтизиатрической практике. Терапия. 2020;5:174-186. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.174-186
24. Milora KA, Rall GF. Interferon Control of Neurotropic Viral Infections. Trends Immunol. 2019 Sep;40(9):842-856. DOI: 10.1016/j.it.2019.07.005
25. Liles AV, Conrad W. Immunomodulators. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2020;49:627-654.
26. Lin H, Huang L, Zhou J, Lin K, Wang H, Xue X, et al. Efficacy and safety of interferon-α2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial. Arch Virol. 2016 Nov;161(11):3073-80. DOI: 10.1007/s00705-016-3012-7
27. Скрипченко НВ, Иванова ГП, Скрипченко ЕЮ, Железникова ГФ, Малиновская ВВ, Иванова МВ, и др. Инновационный подход к комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2018;24:50-61.
28. Образцова ЕВ, Головачёва ЕГ, Осидак ЛВ, Афанасьева ОИ, Семененко ТА, Выжлова ЕН, и др. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b. Инфекционные болезни. 2020;18(3):73-80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80 DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80
29. Lan RY, Selmi C, Gershwin ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). J Autoimmun. 2008 Aug;31(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.03.002
30. Wu R, Li N, Zhao X, Ding T, Xue H, Gao C, et al. Low-dose Interleukin-2: Biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2020 Oct;19(10):102645. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102645
31. V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник материалов конгресса: Под ред. проф. Гузевой ВИ. СПб.: Человек и его здоровье, 2015.
32. Скрипченко НВ, Иванова ГП, Суровцева АВ, Скрипченко ЕЮ, Середняков КВ. Комплексная терапия рассеянного склероза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;2:61-67.
33. Ералиева ЛТ. Эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии гнойных бактериальных менингитов у детей. Вестник казахского национального медицинского университета. 2008;3:10-16.

34. Скрипченко НВ, Иванова ГП. Клинический опыт применения ронколейкина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Рецепт. 2011;6(80): 116-125.
35. Скрипченко НВ, Иванова ГП, Железникова ГФ, и др. Опыт применения ронколейкина при энцефалитах у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014;5:27-32.

References

1. Sood SK, Krause PJ. Lyme Disease. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition, 2008.
2. Aucott JN, Luft BJ. Lyme Disease. Cohen Jonathan, Infectious Diseases, Fourth Edition, 2017.
3. British Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. J Infect. 2011 May;62(5):329-38. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.03.006
4. Skripchenko NV, Ivanova GP. Kleshchevye infektsii u detei. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina Publ, 2008. (In Russian).
5. Sood SK. Lyme disease in children. Infect Dis Clin North Am. 2015 Jun;29(2): 281-94. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.011
6. Nadelman RB. Erythema migrans. Infect Dis Clin North Am. 2015 Jun;29(2): 211-39. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.001
7. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. Dis Mon. 2018 May;64(5):195-212. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.01.007
8. Huppertz HI, Zemel L, Dressler F. Lyme Disease. Textbook of Pediatric Rheumatology, Chapter 42.
9. Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EYu, Surovtseva AV. Demielinizi-ruyushchie zabolevaniya nervnoi sistemy u detei. Etiologiya, klinika, patogenez, diagnostika, lechenie. M.: Kommentarii Publ, 2016. (In Russian).
10. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jun; 30(6):1079-87. DOI: 10.3174/ajnr.A1579
11. Erol I, Kılıçarslan B, Saygi S, Demir S, Alehan F. Acute transverse myelitis in a child with Lyme disease and a review of literature. Pediatr Neurol. 2013 Apr;48(4): 325-8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.001
12. Sanchez JL. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. Clin Lab Med. 2015 Dec;35(4):765-78. DOI: 10.1016/j.cll.2015.08.004
13. Malinovskaya VV, Chebotareva TA, Parfenov VV. Clinical evidence of the effectiveness of Viferon® medications in the treatment of arvi and influenza in adults. Almanac of Clinical Medicine. 2014;35:109-115. (In Russian).
14. Degtyareva MV. Itogi 10-letnego opyta primeneniya preparata likopid v neonatologii. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2007;6:83-89. (In Russian).
15. Chop'iak VV, Pot'omkina HO. [Comparative characteristic of the treatment efficacy in patients with often recurrent acute respiratory infections complicated with immunodeficiency treated with likopid]. Lik Sprava. 2013 Mar;(2):106-17. Ukrainian.
16. Klinicheskii opyt primeneniya ronkoleikina (rekombinantnogo interleikina -2) pri infektsi-onnykh zabolevaniyakh u detei: posobie dlya vrachei. Pod red. Lobzina YuV. SPb: Al'ter Ego Publ, 2010. (In Russian).

17. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. Neurobiol Dis. 2010 Mar;37(3):534-41. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.016
18. Halperin JJ. Neuroborreliosis. Neurol Clin. 2018 Nov;36(4):821-830. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.06.006
19. Alitalo A, Meri T, Comstedt P, Jeffery L, Tornberg J, Strandin T, et al. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. Eur J Immunol. 2005 Oct;35(10):3043-53. DOI: 10.1002/eji.200526354
20. Panelius J, Ranki A, Meri T, Seppälä I, Meri S. Expression and sequence diversity of the complement regulating outer surface protein E in *Borrelia afzelii* vs. *Borrelia garinii* in patients with erythema migrans or neuroborreliosis. Microb Pathog. 2010 Dec;49(6):363-8. DOI: 10.1016/j.micpath.2010.06.006
21. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, et al. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jul 2;116(27):13498-13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116
22. Konorev MR, Andronova TM, Matveenko ME. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(12):140-148. DOI: 10.17116/terarkh201688 12140-148 (In Russian).
23. Malyavin AG. Summary of the possibilities of using Likopid medicine in pulmonological and phthisiatric practice. Therapy. 2020;5:174-186. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.174-186 (In Russian).
24. Milora KA, Rall GF. Interferon Control of Neurotropic Viral Infections. Trends Immunol. 2019 Sep;40(9):842-856. DOI: 10.1016/j.it.2019.07.005
25. Liles AV, Conrad W. Immunomodulators. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2020;49:627-654.
26. Lin H, Huang L, Zhou J, Lin K, Wang H, Xue X, et al. Efficacy and safety of interferon-α2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial. Arch Virol. 2016 Nov;161(11):3073-80. DOI: 10.1007/s00705-016-3012-7
27. Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko YeYu, Zheleznikova GF, Malinovskaya VV, Ivanova MV. Innovative approach to complex therapy of viral encephalitis in children of early age. Effective Pharmacotherapy. 2018;24:50-61. (In Russian).
28. Obraztsova EV, Golovacheva EG, Osidak LV, Afanasieva OI, Semenenko TA, Vyzhlova EN, et al. Rational therapy for acute respiratory infections in young children with recombinant interferon alfa-2b. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020;18(3):73-80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80 (In Russian).
29. Lan RY, Selmi C, Gershwin ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). J Autoimmun. 2008 Aug;31(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.03.002
30. Wu R, Li N, Zhao X, Ding T, Xue H, Gao C, et al. Low-dose Interleukin-2: Biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2020 Oct; 19(10):102645. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102645
31. V Yubileinyi Baltiiskii kongress po detskoi nevrologii. Sbornik materialov kongressa: Pod red. prof. Guzevoi VI. SPb.: Chelovek i ego zdorov'e Publ, 2015. (In Russian).
32. Skripchenko NV, Ivanova GP, Surovtseva AV, Skripchenko EYu, Serednyakov KV. Combination therapy for multiple sclerosis in children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;2:61-67. (In Russian).
33. Eralieva LT. Effektivnost' primeneniya rekombinantnogo interleikina-2 (ronkoleikina) v kompleksnoi terapii gnoinykh bakterial'nykh meningitov u detei. Vestnik kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2008;3:10-16. (In Russian).
34. Skripchenko NV, Ivanova GP. Clinical practice of Ronkoleukin® application in complex treatment of children with neuroinfections. Recipe. 2011;6(80):116-125. (In Russian).
35. Skripchenko NV, Ivanova GP, Zheleznikova GF, Komantsev VN, Surovtseva AV. The use of rekombinant interleukin-2 in children with encephalitis. S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;5:27-32. (In Russian).

Информация о соавторах:

Иванова Галина Петровна, доктор медицинских наук,
врач-невролог детского консультативно-диагностического отделения Клинической больницы «РЖД-Медицина»
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9
Телефон: (911) 295-8841
E-mail: ivanovagp@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1496-8576

Скрипченко Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (911) 255-8598
E-mail: wwave@yandex.ru
Scopus Author ID: 57194031380
ORCID: 0000-0002-8789-4750;

Горелик Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, и.о. руководителя отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9
Телефон: (921) 346-5537
E-mail: e.gorelik@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3130-1717

Вильниц Алла Ароновна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, и/о руководителя отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; доцент кафедры инфекционных болезней ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9
Телефон: (812) 234-1901
E-mail: vilnitz@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7965-7002

Information about co-authors:

Galina P. Ivanova, MD, PhD, DSc, neurologist of the pediatric consulting and diagnostic department Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»
Address: 27 Mechnikov ave., Saint Petersburg, 195271, Russian Federation
E-mail: ivanovagp@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1496-8576

Elena Yu. Skripchenko, MD, PhD, DSc, associate Professor in the Department of Psychoneurology, Faculty of Postgraduate Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, senior research fellow in the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia
Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: wwave@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8789-4750

Evgeny Yu. Gorelik, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Acting Head of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the of the Federal Biomedical Agency of Russia
Address: 9 Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: e.gorelik@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3130-1717

Alla A. Vilnits, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Acting Head of the Department of Intensive Care of Emergency Conditions of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Biomedical Agency of Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of FP and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia
Address: 9 Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (812) 234-1901
E-mail: vilnitz@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7965-7002