

Исходы нейроинфекций и их предикторы

Е.А. Морозова¹, М.Л. Ертахова²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»; Удмуртская Республика, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 79

Контакты: Елена Александровна Морозова ratner@bk.ru; Мария Львовна Ертахова ertakhova@mail.ru

Нейроинфекции, несмотря на успехи вакцинопрофилактики и терапии, остаются серьезной проблемой вследствие эпидемической угрозы, высокой летальности и остаточного инвалидизирующего и дезадаптирующего неврологического дефицита примерно у половины переболевших.

Цель работы – изучение современных публикаций, касающихся динамики инфекционного процесса в центральной нервной системе, и определение возможных предикторов исходов такого инфекционного процесса у детей.

Результаты подтвердили эффективность при нейроинфекциях социальной модификации с помощью вакцинации, алгоритмизации и повышения доступности медицинской помощи, приводящей к снижению летальности и заболеваемости вакциноконтролируемыми нейроинфекциями. Вместе с тем общая заболеваемость и обусловленный тяжестью осложнений и структурным острофазным дефектом постинфекционный неврологический дефицит в виде эпилепсии, двигательных, когнитивных и поведенческих нарушений остаются прежними.

Изучение динамики, исходов и оптимальной терапии нейроинфекций на всех этапах, включая отдаленный, необходимо для выработки оптимального протокола терапии и реабилитации детей, перенесших менингиты и энцефалиты, с целью снижения инвалидизации, связанной с заболеваниями нервной системы, и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: нейроинфекции, отдаленные последствия, факторы риска, эпилепсия, социальная дезадаптация

Для цитирования: Морозова Е.А., Ертахова М.Л. Исходы нейроинфекций и их предикторы. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):55–64.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-55-64



OUTCOMES OF NEUROINFECTIONS AND THEIR PREDICTORS

E.A. Morozova¹, M.L. Ertakhova²

¹Chair of Children's Neurology, Kazan State Medical Academy; 11 Mushtary St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 79 Lenina St., Izhevsk 426009, Udmurt Republic

Despite the success of vaccine prophylaxis and therapy, neuroinfections remain a serious problem due to the epidemic threat, high mortality and residual disabling and maladaptive neurological deficits in half of the cases.

The aim of the literature review was to study modern publications concerning the dynamics of the infectious process in the central nervous system, the nature and predictors of its outcome in children.

The results confirmed the effectiveness of social modification with the help of vaccination, guidelines and increased availability of medical care, leading to a decrease in mortality and morbidity of vaccine-controlled neuroinfections. At the same time, the general morbidity and due to the severity of complications and structural acute phase defect post-infectious neurological deficit in the form of epilepsy, motor, cognitive and behavioral disorders remain the same.

The study of the outcomes of neuroinfections, their clinic and treatment at all stages, including the remote one, is necessary to develop an optimal protocol for the treatment and rehabilitation of children who have undergone meningitis and encephalitis in order to improve their quality of life.

Key words: neuroinfection, long-term effects, risk factors, epilepsy, social maladaptation

For citation: Morozova E.A., Ertakhova M.L. Outcomes of neuroinfections and their predictors. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):55–64. (In Russ.).

Нейроинфекциям принадлежит важная этиологическая роль в развитии большинства дефицитарных и функциональных патологических состояний нервной

системы, особенно в детском возрасте. Неблагоприятные исходы в виде летальности и инвалидности развиваются в 15–50 % случаев [3, 31]. Однако механизмы

формирования неврологической патологии и когнитивных расстройств изучены недостаточно. Исследование ближайших и отдаленных последствий нейроинфекций и их предикторов способствует оптимизации терапевтической тактики, снижению риска неблагоприятных исходов и улучшению качества жизни пациентов.

Медицинские медийные ресурсы ежемесячно публикуют не менее 500 работ, касающихся воспалительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Но немногочисленные метаанализы указывают на множество трудностей в формулировке выводов [12, 13, 22, 33]. Одна из причин — идентичность клинической картины нейроинфекционного и аутоиммунного воспаления в ЦНС, приводящая к смешению когорт пациентов как на этапе оказания экстренной помощи, так и в катамнезе. Заболеваемость нейроинфекциями зависит от уровня экономического развития и географического положения региона, охвата вакцинопрофилактикой населения разного возраста и статуса лечебного учреждения. В странах с высоким уровнем дохода она ниже, а высокотехнологичная медицина доступнее, в странах с низким уровнем дохода — наоборот [20, 22].

Официальному статистическому учету подлежат только отдельные нозологические формы нейроинфекций в рамках обязательного эпидемиологического мониторинга (менингококковая инфекция (МИ), клещевой энцефалит (КЭ), энтеровирусный менингит (ЭМ), особо опасные инфекции с вероятным поражением нервной системы) или заболевания в структуре причин летальных исходов по рубрикам Международной классификации болезней [8]. По данным за 2018 г., заболеваемость (на 100 тыс. населения) в России находится в пределах естественных колебаний и составляет: ЭМ — 2,16 по всем возрастным группам и 10,06 — в возрасте до 14 лет; МИ — 0,7 и 2,51 соответственно; генерализованные формы менингококковой инфекции (ГМИ) — 0,51 и 1,76; КЭ — 1,17 и 0,69 [7].

Самой высокой частотой неблагоприятных исходов отличаются бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и менингоэнцефалиты (МЭ) различной этиологии.

Несмотря на прогресс в диагностике, стратегиях антибактериальной и интенсивной терапии, БГМ ассоциируются с уровнем смертности 6–17 % в странах с высоким уровнем дохода, включая США и европейские страны. В развивающихся странах и регионах (например, в странах Африки к югу от Сахары) смертность пациентов с БГМ достигает 73 %. Среди выживших пациентов 25–63 % страдают от долговременных неврологических последствий, существенно влияющих на качество жизни. Высокие показатели заболеваемости, приближающиеся к 50 случаям на 100 тыс. населения, в развивающихся странах, где 1 из 250 детей в течение 1-го года жизни заболевает БГМ [6], послужили поводом для появления консорциума MenAfriNet,

осуществляющего эпидемиологический контроль, вакцинацию и внедрение стандартов современной диагностики и лечения БГМ в 16 странах Африки.

К основным возбудителям БГМ относят *S. pneumoniae* (до 58 %), *N. meningitidis* (до 20 %), *H. influenzae* (до 7 %). В России в г. Санкт-Петербурге в 2012 г. заболеваемость менингитом гемофильной этиологии составила 0,13 на 100 тыс. населения, все случаи среди детей, 90 % — в возрасте до 2 лет; заболеваемость менингитом пневмококковой этиологии — 0,22 на 100 тыс. населения, 60 % переболевших составили дети, 40 % — пациенты старше 60 лет [9]. В США после введения в 1988 г. в календарь детских прививок вакцины против *H. influenzae* типа В (Hib) частота менингита Hib-этиологии среди детей в возрасте до 5 лет с лидирующих позиций снизилась на более чем 90 %, а общая заболеваемость БГМ — на 55 %. Однако показатель летальности остался стабильным: 15,7 % в 1988 г., 14,3 % в 2007 г. [35].

В Великобритании после введения вакцинации против МИ и пневмококковой инфекции в 2011 г. отмечено снижение заболеваемости МИ с пиковых значений 1999 г. 34,54 до 12,40 на 100 тыс. детей. Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией составили 2,03 против 4,45 на 100 тыс. детей при менингите и 1,12 против 2,81 на 100 тыс. детей при сепсисе [22]. Из отчета проекта MenAfriNet за 2015–2017 гг. по 5 странам, охваченным поливалентной вакцинацией, среднегодовые показатели заболеваемости *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* составили 7,5; 2,5 и 0,3 соответственно [26]. Вакцинация увеличила средний возраст пациента с БГМ с 15 мес в 1986 г. до 35 лет в настоящее время [13]. В 34–74 % случаев идентифицировать возбудителя не удается [23].

К неблагоприятным исходам БГМ относятся смерть и инвалидизирующие состояния. Высокий уровень смертности от БГМ, примерно 20 % по всем этиологиям и до 30 % при пневмококковом менингите (ПМ), увеличивается с возрастом. Только в 1 ретроспективном обсервационном исследовании при сравнении исходов 55 случаев острого ПМ в Центрально-Европейском госпитале в период с 2003 по 2015 г. с ранее опубликованным анализом 87 случаев в этой же больнице в период с 1984 по 2002 г. наблюдалось снижение смертности с 24,1 до 5,5 %. При этом доля внутричерепных осложнений оставалась прежней — они наблюдались у половины пациентов; 55 % выживших покинули клинику с неврологическим дефицитом [10].

Ретроспективные исследования исходов БГМ и их предикторов из разных стран очень неоднородны методологически, поэтому непригодны для метаанализов, но содержат сопоставимую информацию: за временной период около 5 лет удается пронаблюдать до 150 случаев БГМ у детей с катамнезом в среднем 12–24 мес [17, 33, 37]. Например, по данным C. Wang

и соавт., острые внутричерепные осложнения диагностировались у 70 (53 %) детей с ПМ. Отдаленные последствия были представлены когнитивным и поведенческим дефицитом (13,6 %), речевыми нарушениями (12,9 %), нарушениями слуха (9,1 %), моторным дефицитом (9,8 %). Независимыми прогностическими факторами осложнений были признаны возраст <28 мес и более низкий уровень лейкоцитов в крови. К негативным предикторам летальности авторы отнесли возраст <28 мес, факт развития комы любой длительности и неадекватную стероидную терапию. На развитие неврологических осложнений влияли кома, септический шок при поступлении и более низкий уровень глюкозы в цереброспинальной жидкости [37].

В. Ноен и соавт. показали, что риск смерти был в 10 раз выше у пациентов с ПМ с оценкой по шкале комы Глазго <7 баллов, в 7 раз выше у пациентов старше 45 лет или с уровнем глюкозы в цереброспинальной жидкости <0,6 ммоль/л и в 4 раза выше у пациентов с сопутствующей пневмонией [17].

Метаанализ 868 случаев ГМИ выявил уровень смертности 8,4 %, уровень осложнений и частоту остаточных явлений 18 %. Наиболее частыми осложнениями были потеря слуха (5,4 %), рубцевание кожи (5,4 %),

нарушение функции почек (2,6 %) и судороги (2,5 %). Причем в возрасте до 1 года судороги встречались чаще всего — в 29 % случаев, в группе от 1 до 4 лет — уже только в 10 % случаев, у детей старше 5 лет судороги не отмечались. Смертность независимо ассоциировалась с шоком, возрастом, госпитализацией в отделение интенсивной терапии. Достоверными предикторами негативного исхода явились факт наличия судорог в острейшем периоде заболевания, шок, тромбоцитопения, сливная геморрагическая сыпь, аномальное количество лейкоцитов и предшествующий прием антибиотиков [33].

Зависимость характера неотложных состояний, а в дальнейшем — исходов от этиологии БГМ подтверждается данными ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России». При менингококковом менингите (ММ) частота неотложных состояний составила 21 %, при гемофильном менингите (ГМ) — 37 %, при ПМ — 52 % случаев. Доминирование при ПМ urgentных внутричерепных осложнений, а при ММ — септических [5] отражено на рис. 1.

Кроме вакцинопрофилактики, важнейшую роль в течении заболевания и исходах, прежде всего, неврологических, играют сроки госпитализации и установления

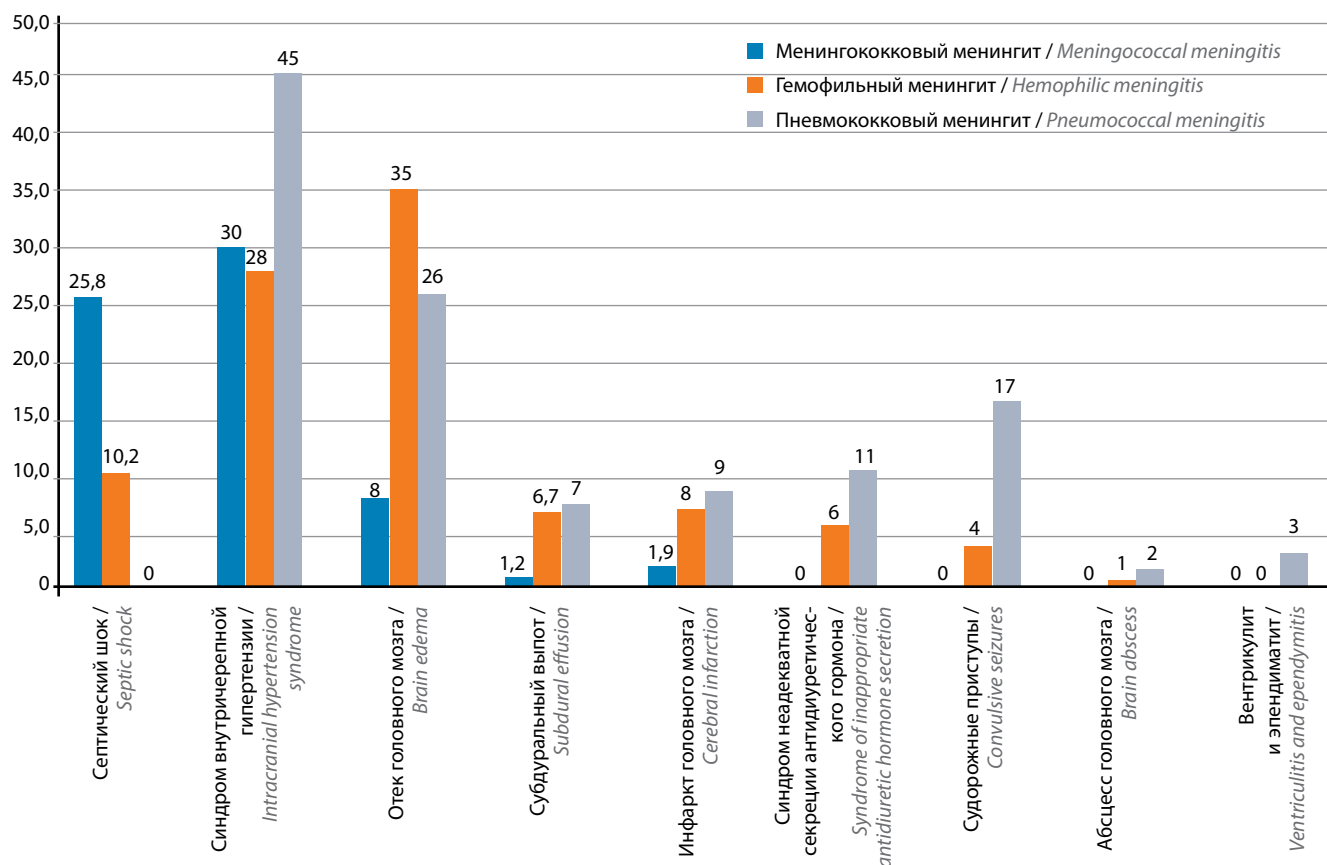


Рис. 1. Частота неотложных состояний при бактериальных гнойных менингитах у детей, %

Fig. 1. Incidence of emergency conditions in children with bacterial purulent meningitis, %

диагноза, а также время начала адекватной эмпирической антимикробной терапии. В соответствии с зарубежными рекомендациями на догоспитальный этап отводится 1 ч, на период от госпитализации до обязательной люмбальной пункции — 1 ч. Если при подозрении на БГМ госпитализация откладывается больше, чем на 1 ч, антибактериальные препараты вводятся на догоспитальном этапе, чаще с глюкокортикоидами, что является профилактикой развития urgentных осложнений [23]. Показания для проведения нейровизуализации до люмбальной пункции: очаговый неврологический дефицит, неконтролируемые судороги, шок IV степени, застойные явления на глазном дне (относительное), уровень сознания по шкале комы Глазго <12 баллов [37]. В 2009 г. шведские руководства по лечению менингита исключили измененный уровень сознания из показаний к нейровизуализации до люмбальной пункции. Сравнение ведения 400 пациентов до и 300 пациентов после внесения изменений выявило корреляцию начала антимикробной терапии на 1,2 ч раньше со снижением смертности (6,9 % против 11,7 %) и риска осложнений (38 % против 49 %) [16].

Несколько Кокрановских обзоров анализировали эффективность отдельных факторов неотложной терапии при БГМ. Эффективность глюкокортикоидов в очередной раз оценивалась по 4121 наблюдению в 25 исследованиях, проведенных до 2015 г. В странах с высоким уровнем дохода глюкокортикоиды снижали кратковременные неврологические последствия (с 21,6 до 17,9 %), значительную (с 9,3 до 6,0 %) и любую (с 19,0 до 13,8 %) потерю слуха, последнее особенно достоверно продемонстрировано в детской когорте с ГМ. Уровень смертности под влиянием глюкокортикоидов значимо не изменялся (17,8 % против 19,9 %). Не было положительного эффекта от терапии глюкокортикоидами в странах с низким уровнем дохода, что авторы объясняют более частой ВИЧ-позитивностью, поздним обращением за медицинской помощью, неадекватной антибактериальной терапией, в том числе бесконтрольной преморбидной, скрытой анемией, недоеданием [12]. Все применявшиеся при МИ антибиотики продемонстрировали эффективность, появление резистентности отмечалось по отношению к рифампицину [38]. При анализе 1500 наблюдений показано, что, по сравнению с плацебо, глицерин, вероятно, оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на смертность при БГМ, может уменьшить нетрудоспособность, связанную с неврологическим дефицитом, оказывать незначительное влияние или вообще не влиять на судороги и может снизить риск последующей глухоты [36]. Коррекция дефицита жидкостей у детей с БГМ уменьшала риск развития спастических осложнений и судорог [21].

В трудных случаях для оптимизации дифференциальной диагностики БГМ с вирусным энцефалитом

(ВЭ), эпилепсией или фебрильными судорогами ($p < 0,001$), а также для оценки эффективности терапии и негативного прогноза рекомендуют использовать прокальцитонин, уровень С-реактивного белка, повышение концентраций в цереброспинальной жидкости интерлейкина 6 и 10, коррелирующие с тяжестью течения БГМ у детей [5, 19].

В ряде исследований показано, что изменения концентрации цитокинов и белка S100 неспецифичны, выявляются при повреждении гематоэнцефалического барьера любой этиологии (травма, нарушение кровообращения, инфекции). Определение антител к конкретным структурным и ферментным белкам ЦНС в отдаленном периоде коррелирует с конкретными дефицитарными неврологическими и психиатрическими синдромами, а не с этиологическими факторами, к ним приводящими [5, 14].

Энцефалит является редким, но тяжелым заболеванием с неврологической дисфункцией вследствие воспаления в паренхиме мозга. Зарегистрированная в мире заболеваемость энцефалитом различной этиологии колеблется от 0,7 до 12,6 на 100 тыс. взрослых и от 10,5 до 13,8 на 100 тыс. детей. За эрой снижения заболеваемости энцефалитом после введения вакцин против полиовируса и вируса кори за последние 10 лет число случаев заболевания у детей в США и Англии увеличивается в связи с распространением в популяции инфекционной и терапевтической иммуносупрессии, а также с улучшением качества нейровизуализации и, соответственно, диагностики. Показано, что смертность составляет около 12 % [19]. Основными повреждающими механизмами являются прямое воздействие на паренхиму мозга инфекционного возбудителя, чаще на серое вещество, и иммуноопосредованная реакция, преимущественно, белого вещества. Прямое или опосредованное воспаление в результате воздействия возбудителя на эндотелий приводит к церебральной ишемии и соответствующему спектру неврологических расстройств. Чаще встречается смешанный тип повреждения. До 60 % энцефалитов остаются этиологически не расшифрованными [24].

Вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го типа — наиболее частая причина спорадических заболеваний энцефалитом. В промышленно развитых странах на него приходится 10–15 % случаев с ежегодной заболеваемостью 1 случай на 250–500 тыс. человек и бимодальным возрастным распределением среди новорожденных и пожилых людей. Эпидемические энцефалиты связаны с трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями [13].

Определенные сложности и неоднозначную трактовку вызывают бактериальные энцефалиты. Трудно представить изолированное, тем более гнойное, воспаление оболочек мозга с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера без поражения ткани

мозга. Поэтому в отсутствие биопсии или другого морфологического подтверждения (магнитно-резонансная томография (МРТ)) повреждения нейронов энцефалит диагностируется по появлению острого клинического неврологического дефицита в сочетании с лихорадочно-интоксикационным синдромом [20, 29].

Отдаленные последствия инфекционного энцефалита систематизированы в интернациональном мета-анализе 16 исследований, проведенных до 2016 г., включавшем 1018 выживших в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст — 5 лет), средний период наблюдения составил 4 года 1,2 мес (диапазон — 1–12 лет) (см. таблицу).

Частота неполного восстановления при энцефалите выше, чем при БГМ, так как неврологический, в том числе двигательный, дефицит обусловлен первичным (нейротропность возбудителя) и вторичным (внутричерепные осложнения) структурным повреж-

дением нейронов. Худшие исходы характерны для детей, перенесших герпетический энцефалит с отсроченным применением ацикловира, с оценкой по шкале комы Глазго <7 баллов и структурными изменениями по данным МРТ [20].

Для оценки двигательных нарушений авторы чаще применяли модифицированную шкалу Ранкина и опросник активности повседневной жизни (ADL). Значительное функциональное снижение определялось разницей до госпитализации и при выписке более чем в 2 балла [4, 29]. Последние десятилетия больше внимания уделяется балльной оценке самостоятельной жизнедеятельности и ее изменению в ходе реабилитации. Приоритет клинического описания неврологического дефицита принадлежит исследователям XX в. В XXI в. ученые публикуют клинические случаи, отличающиеся от общепризнанных. В единичных работах, посвященных экономической выгоде реабилитации

Метаанализ отдаленных последствий инфекционного энцефалита у детей

Meta-analysis of the long-term effects of infectious encephalitis in children

Отдаленное последствие Long-term effect	Число работ Number of studies	Число пациентов с развившимися последствиями Number of patients with developed complications	Общее число пациентов Total of followed up patients	Доля пациентов с развитием последствий, % (95 % доверительный интервал) Percentage of patients with sequelae, % (95 % confidence interval)
Летальные исходы после выписки из стационара Deaths after discharge from the hospital	8	18	584	2,7 (1,7–1,4)
Последствия, сопровождающиеся выраженным ограничением активности и взаимодействия с утратой независимости Consequences accompanied by a pronounced limitation of activity and participation with a loss of independence	6	33	520	6,7 (4,5–8,8)
Неполное восстановление Incomplete recovery	15	312	890	42 (31,6–53,1)
Двигательный дефицит Motor impairment	14	86	705	17 (10,0–26,0)
Судороги Seizure	10	52	566	10 (6,0–14,0)
Задержка развития Developmental delay	5	50	227	35 (10,0–65,0)
Отклонения в поведении Abnormal behaviour	7	61	329	18 (8,0–31,0)
Интеллектуальный дефицит (IQ ≤85) Intellectual deficit (IQ ≤85)	5	41	285	17,5 (4,3–37,1)
Интеллектуальный дефицит (IQ ≤70) Intellectual deficit (IQ ≤70)	6	33	302	12,5 (4,6–23,4)

Примечание. IQ — коэффициент интеллекта.

Note. IQ — intelligence quotient.

при нейроинфекциях, подчеркивается улучшение социального статуса у 57,8 % родителей переболевших с исходом в инвалидность детей. У части детей наблюдается улучшение на 1–3 балла по шкале Ранкина без изменения социального статуса [4].

До 50–60 % пациентов с острым энцефалитом страдают от судорог, часто переходящих в постинфекционную эпилепсию (ПЭ). В Западной Европе из 506 случаев ВЭ у детей в период с 2010 по 2014 г. в 1,5-летний период наблюдения ПЭ развилась у 58 (11,46 %) пациентов. Факторами риска в острый период были повторяющиеся судороги, выявление эпилептических приступов и иктальной эпилептиформной активности при видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге (ВЭМ), эпилептический статус и психические расстройства/расстройства поведения. У 40 (68,96 %) пациентов из 58 наступила ремиссия, из них 37 (92,5 %) детей применяли не более 2 антиэпилептических препаратов. У 24 (41,38 %) пациентов был выявлен инвалидизирующий неврологический дефицит, в том числе 20 (83,33 %) случаев умственного и психомоторного отставания, 3 (12,50 %) случая речевых расстройств, 1 (4,17 %) эпизод нарушения слуха, 3 (12,50 %) случая гемипареза, 3 (12,50 %) летальных исхода после выписки из стационара. Эпилептический статус в острой фазе сопровождался худшим прогнозом [18].

Важными предикторами неблагоприятных исходов были очаговый неврологический дефицит, судороги или эпилептический статус при поступлении, лейкопения, региональное замедление или непрерывные генерализованные дельта-волны на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и очаговая гиперинтенсивность паренхимы коры при МРТ ($p < 0,05$). У детей с фокальными разрядами или непрерывными генерализованными дельта-волнами на ЭЭГ также отмечена более высокая частота нарушений по данным МРТ [18, 20].

В рамках ПЭ выделяют ранние приступы, возникающие в 40–50 % случаев во время острой стадии ВЭ, причем у детей чаще (61 %), чем у взрослых (37 %), и поздние эпилептические приступы, возникающие в периоды реконвалесценции и остаточных явлений. При ранних приступах риск развития последующего неспровоцированного эпилептического приступа выше в 22 раза, при ВЭ без ранних приступов этот риск выше в 10 раз по сравнению с популяцией. Большинство приступов развиваются в течение первых 5 лет после энцефалитного эпизода, хотя риск неспровоцированных пароксизмов остается повышенным в течение длительного периода — до 20 лет. Высокая частота судорог обусловлена поражением высокоэпилептогенной лобно-височной коры, так, судороги отмечались у 54 % детей с поражением коры по данным МРТ и только у 15 % детей без структурных нарушений [29].

Точная частота ранних приступов при ВЭ недооценена из-за слабых клинических проявлений судорог и недиагностированных бессудорожных приступов, в том числе со статусным течением, обнаруживаемых только при непрерывном ВЭМ. Благодаря ВЭМ удалось подтвердить преимущественно фокальный, хотя бы первоначально, характер пароксизмов [2, 18, 29]. В аналитических публикациях последних десятилетий не уделяется достаточного внимания кинематике и эволюции приступов при ПЭ за исключением *epilepsia partialis continua* (ЕРС) — варианта простого фокального эпилептического, чаще моторного, эпилептического статуса, впервые описанного Кожевниковым в 1894 г. ЕРС продолжает регистрироваться в единичных случаях КЭ, причем не только восточного, но и западного его варианта. Авторы чаще отмечают эффективность современных терапевтических тактик [29, 34].

В целом, ЭЭГ является информативным в плане мониторинга, но неспецифичным методом при ВЭ. Выявление при ЭЭГ в острую фазу стойких нозологически неспецифичных патологических очаговых и/или генерализованных эпилептиформных паттернов является прогностическим маркером неблагоприятных неврологических исходов, в том числе в отношении эпилепсии. ВПГ-энцефалит связан с характерными, но неспецифическими диффузными медленными волнами высокой амплитуды, пароксизмальной активностью в височной области и периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами. Наиболее негативным влиянием на развитие резистентности при ПЭ обладает эпилептический статус в острую фазу ВЭ [18]. Кокрановский обзор, посвященный эффективности антиэпилептических препаратов в профилактике и лечении ПЭ и охвативший публикации за период с 1946 по 2016 г., показал отсутствие достаточных данных, подтверждающих или опровергающих целесообразность рутинного применения антиэпилептических препаратов для первичной или вторичной профилактики приступов при ВЭ [27].

В дополнение к нейрональным структурным повреждениям и атрофии вещества мозга с течением времени пациенты подвержены физическим последствиям судорог, неблагоприятным психосоциальным последствиям (повышенный риск депрессии/тревоги, профессиональные ограничения, неспособность управлять автомобилем), повышенному риску смертности и длительным неблагоприятным лекарственным эффектам [27].

Магнитно-резонансная томография является наиболее чувствительным методом оценки состояния пациентов с энцефалитом. Проведение МРТ является обязательным для всех пациентов с подозрением на энцефалит. При ВПГ-энцефалите изменения по данным компьютерной томографии выявляются у 25 % пациентов, а по данным МРТ — у 90 % пациентов; для таких

случаев характерны отечные изменения в области орбитальных поверхностей лобных долей и медиальной коры височной доли [3]. Диффузные участки гиперинтенсивности в коре или в области таламусов могут вызывать подозрение на КЭ [28].

До 78 % пациентов, перенесших энцефалит, имеют нейропсихологические нарушения той или иной степени. Частота нарушения внимания, поведения и эмоций у выживших остается высокой в течение вплоть до 3 лет после острой фазы. Поэтому очень важны доступность нейропсихологической помощи и информированность пациентов и их родственников. Для оценки когнитивных функций в основном используется измененное телефонное интервью для когнитивного статуса TICS-M, при малочисленных описательных исследованиях применяется тест Векслера [14, 29].

Серьезные менингиты (СМ) в современных условиях редко приводят к неблагоприятным исходам, так как в большинстве случаев являются самоограничивающимися состояниями, но они лидируют по частоте в структуре инфекционных заболеваний ЦНС, достигнув за последние 5 лет 32 % (а по некоторым данным, более 50 %). Ежегодно заболеваемость СМ в мире составляет 11–15 случаев на 100 тыс. населения в год, с эпидемическими подъемами [20]. Среди заболевших дети до 17 лет составляют 60–70 %, с преобладанием возрастной группы от 5–12 лет — до 44 %. Рис. 2 демонстрирует этиологическое доминирование энтеровирусов; не менее 16 % занимают СМ при природно-очаговых инфекциях [5].



Рис. 2. Этиологическая структура серозных менингитов по данным ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», %

Fig. 2. Etiological structure of serous meningitis (data of the Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia), %

Согласно британским и европейским рекомендациям в настоящее время не существует методов лечения, доказавших свою эффективность в отношении большинства возбудителей вирусных менингитов. Показано, что некоторые противовирусные препараты могут быть полезными, но существуют потенциальные риски побочных эффектов лекарств и излишне длительной госпитализации. Если была начата антибиотикотерапия, ее следует прекратить после установления вирусной этиологии СМ и уделить приоритетное внимание ускорению выписки пациента из больницы [23].

В периоде реконвалесценции СМ в 40–85 % случаев у детей отмечается церебрастения, которая в 20–40 % случаев сохраняется в течение 6 мес, в 24 % случаев наблюдается снижение «оперативной памяти». Несмотря на клиническое выздоровление, на 15–20-е сутки у детей с СМ выявляются выраженный интратекальный цитокиновый дисбаланс в виде повышения уровней интерлейкина 8, интерферона гамма и в 70 % случаев — диффузные изменения в виде снижения функциональной активности мотонейронов и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга по данным транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов. Степень и продолжительность изменений коррелируют с частотой развития когнитивных и поведенческих дисфункций в периоде поздней реконвалесценции [5].

Серьезные менингиты входят в клиническую картину природно-очаговых заболеваний, переносимых иксодовыми клещами: КЭ и клещевого боррелиоза. Последний составляет 82 % от клещевых инфекций у детей, в острой фазе представлен цефалгией у 42 % пациентов, в 37 % случаев — поражением лицевого нерва и СМ, в том числе сочетанным (синдром Баннварта). КЭ у детей выявляется в Дальневосточном федеральном округе — до 10,4 % случаев. Число очаговых и хронических форм остается почти постоянным — от 10 до 25 % от числа заболевших [5]. У 2/3 из 55 американских детей с неврологическими последствиями КЭ, перенесенного в 2004–2008 гг., через 2–5 лет выявлены остаточные явления в виде когнитивного дефицита, головной боли, усталости и раздражительности. Более 1/3 детей, по сообщениям родителей или учителей, испытывали сложности с поведением, мотивацией и рабочей памятью [15]. Результаты дублируются в исследованиях, проведенных на территории Швеции, Китая, России.

Фенотип синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в качестве ранних или отдаленных последствий КЭ, по данным О. Michaeli и соавт., выявлен у 50 % детей, что превышает популяционный уровень в 5–7 раз. Во избежание гипердиагностики синдром дефицита внимания с гиперактивностью необходимо дифференцировать от церебрастении, стрессовой

ситуационной реакции, особенностей характера и воспитания. Структурные изменения головного мозга, период реконвалесценции, когнитивный и неврологический дефицит исключают синдром дефицита внимания с гиперактивностью как самостоятельный диагноз [1, 15, 25].

Катамнестические исследования нейроинфекций по прошествии более 10 лет после острого периода единичны. В общенациональном популяционном когортном исследовании с использованием национальных датских реестров в период 1980–2008 гг. изучался уровень образования и экономической самостоятельности у взрослых, перенесших нейроинфекции в детском возрасте. ПМ, ГМ и ВПГ-энцефалит, перенесенные в детстве, были связаны с более низким уровнем образования и экономической самостоятельности, значительным сокращением социальной занятости и повышением потребности в пенсии по инвалидности во взрослой жизни, для перенесших ММ и СМ более низкий уровень образования был связан с социально-экономическим положением семьи [32].

Канадские ученые предприняли попытку обзора реабилитационных мероприятий после нейроинфекций. Из 12737 отобранных источников в обзор было включено 20 исследований, все с размером выборки <25 пациентов. Для смягчения последствий инфекционного энцефалита применялись различные вмешательства, в том числе с использованием когнитивной терапии (9 исследований), поведенческой терапии (5 исследований), физиотерапии (2 исследования) или 2 или более методов лечения (4 исследования). Из-за их клинической и методологической неоднородности метаанализ не проводился [11].

Собственно оценка качества жизни пациентов с использованием валидированных методик становится популярной в последние годы, но данные в педиатрической практике ограничены. В британском исследовании качества жизни взрослых и детей не менее чем через 6 мес после энцефалита выявлено отрицательное влияние на качество жизни низких показателей по шкале исходов Глазго и неустановленной этиологии энцефалита в сравнении с аутоиммунным, особенно в детской когорте [30].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Исследования, посвященные неврологическим исходам нейроинфекций у детей, в настоящее время немногочисленны и разнородны, и проведение таких исследований чрезвычайно актуально для разработки единого мультидисциплинарного стандарта и профилактики инвалидности.

2. Заболеваемость нейроинфекциями динамична вследствие влияния антропогенных (социально-экономический уровень развития, вакцинация, санитарно-гигиеническая грамотность, состояние иммунореактивности) и природных (климат и генетическая изменчивость возбудителей) факторов. Не существует единых стандартов и закономерностей в отношении пациентов с обсуждаемой патологией.
3. Неблагоприятный (летальный) исход нейроинфекций обусловлен быстрым развитием жизнеугрожающих осложнений общеинфекционного характера (инфекционно-токсический шок, дыхательная недостаточность) и церебральных (отек головного мозга с дислокацией, внутричерепная гипертензия, эпилептический статус). Ранняя этиологическая диагностика и четкий алгоритм неотложных лечебных мероприятий в условиях доступности медицинской помощи улучшают прогноз.
4. Высокая частота ПЭ обусловлена поражением высокоэпилептогенной лобно-височной коры, судороги отмечаются более чем у половины (54 %) детей с поражением коры, выявляемым по данным МРТ. До 60 % детей с острым энцефалитом и от 5 до 29 % с гнойными менингитами, с максимальной частотой в возрасте до 1 года, страдают от судорог, переходящих в ПЭ более чем в 60 % случаев. При ВЭ риск ПЭ в 10 раз выше популяционного даже в отсутствие ранних приступов, при ранних приступах риск развития ПЭ выше в 22 раза, и он остается повышенным до 20 лет.
5. Развитие отдаленных последствий нейроинфекций, в том числе неврологического дефицита, эпилепсии, социальной дезадаптации, определяется нозологической формой, осложненным течением, выявляемыми в раннем периоде судорогами и изменениями по данным МРТ и ЭЭГ в виде стойких нозологически неспецифических патологических очаговых и/или генерализованных эпилептиформных паттернов, адекватностью восстановительного лечения. Риск развития фенотипа синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в исходе нейроинфекций выше популяционного; симптомокомплекс может как быть самостоятельной нозологической единицей, так и сопутствовать более тяжелым последствиям поражения структуры мозга, требуя индивидуальной тактики лечения. Поэтому изучение ранних и отдаленных клинических и социальных исходов способствует выработке оптимальной терапевтической и реабилитационной стратегии, улучшающей качество жизни детей, перенесших нейроинфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. и др. Особенности течения эпилепсии и когнитивные расстройства у детей с перинатальной патологией мозга. Психическое здоровье 2017;15(1):29–37. [Karlov V.A., Morozova E.A., Ratner F.L. et al. Peculiarities of epilepsy and cognitive disorders in children with perinatal pathology of the brain. *Psikhicheskoe zdorovye* = Mental Health 2017;15(1):29–37. (In Russ.)].
2. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р., Морозов Д.В. Предикторы развития неонатальных судорог у детей с перинатальной патологией мозга. Практическая медицина 2019;7(17):117–20. [Morozova E.A., Sergeeva R.R., Morozov D.V. Predictors of neonatal seizures development in children with perinatal brain pathology. *Prakticheskaya meditsina* = Practical Medicine 2019;7(17):117–20. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-117-120.
3. Самойлова И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы. Журнал инфектологии 2017;9(1):104–6. [Samoilova I.G. Medical rehabilitation of children after neuroinfections: organizational approaches. *Zhurnal infektologii* = Journal Infectology 2017;9(1):104–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732.
4. Самойлова И.Г. Экономическая эффективность реабилитации детей после нейроинфекций. Вятский медицинский вестник 2019;(1):64–6. [Samoilova I.G. Economic efficiency of rehabilitation of children after neuroinfection. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* = Vyatskiy Medical Annals 2019;(1):64–6. (In Russ.)].
5. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А. и др. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016;(4):9–22. [Scripchenko N.V., Ivanova M.V., Vilnits A.A. et al. Neuroinfections in children: Tendencies and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2016;(4):9–22. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065.
6. Соловей Н.В., Карпов И.А., Давыдов А.В. и др. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(2):102–15. [Solovey N.V., Karpov I.A., Davydov A.V. et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;19(2):102–15. (In Russ.)].
7. Форма № 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». 2018 г. Доступно по: <https://www.rospotrebnadzor.ru>. [Form No. 1 of Rospotrebnadzor “Information on infectious and parasitic diseases”. 2018. Available at: <https://www.rospotrebnadzor.ru>. (In Russ.)].
8. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии патогенеза и диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 583 с. Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.L. Infectious lesions of the nervous system: etiology, pathogenesis, and diagnosis. Saint Petersburg, ELBI-SPb, 2011. 583 p. (In Russ.)].
9. Чхинджерия И.Г. Заболеваемость менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами в г. Санкт-Петербурге в 2018 г. Отчет Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, 2018 г. [Chkhinjeriya I.G. The incidence of meningococcal infection and bacterial purulent meningitis in St. Petersburg in 2018. Report Office of Rospotrebnadzor in the city of St. Petersburg, 2018. (In Russ.)].
10. Buchholz G., Koedel U., Pfister H.W. et al. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care* 2016;20(1):312. DOI: 10.1186/s13054-016-1498-8.
11. Christie S., Chan V., Mollaveya T. et al. Systematic review of rehabilitation intervention outcomes of adult and pediatric patients with infectious encephalitis. *BMJ* 2018;8(5):e015928. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015928.
12. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
13. Dorsett M., Liang S. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34(4):917–42. DOI: 10.1016/j.emc.2016.06.013.
14. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. *Clinical Med* 2018;18(2):155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155.
15. Fowler A., Forsman L., Eriksson M. et al. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* 2013;163(2):555–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.037.
16. Glimaker M., Sjölin J., Akesson S. et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: A Prospective National Cohort Study Evaluating Different Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018;66(3):321–8. DOI: 10.1093/cid/cix806.
17. Hoen B., Viel J.F., Gérard A. et al. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Med* 1993;2(1):28–32.
18. Huang L., Yu D., Luo R. et al. Risk factors and prognosis of secondary epilepsy in children with viral encephalitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017;48(2):257–62.
19. Iro M.A., Sadarangani M., Goldacre R. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(4):422–30. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30114-7.
20. Khandaker G., Jung J., Britton P. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(11):1108–15. DOI: 10.1111/dmcn.13197.
21. Maconochie I.K., Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(11):CD004786. DOI: 10.1002/14651858.CD004786.pub5.
22. Martin N.G., Sadarangani M., Pollard A.J. et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:397–405. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70027-1.
23. McGill F., Heyderman R.S., Michael B.D. et al. The UK joint specialist society’s guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72(4):405–38. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.007.
24. Messacar K., Fischer M., Dominguez S.R. et al. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32(1):145–62. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.007.

25. Michaeli O., Kassis I., Shachor-Meyouhas Y. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics* 2014;133(3):e546–52. DOI: 10.1542/peds.2013-3010.
26. Novak R.T., Moisi J.C., Tall H. et al. Country Data for Action: The MenAfriNet Experience in Strengthening Meningitis Surveillance in Africa. *J Infect Dis* 2019;31:137–9. DOI: 10.1093/infdis/jiz347.
27. Pandey S., Rathore C., Michael B.D. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;22(5). DOI: 10.1002/14651858.CD010247.pub2.
28. Pichler A., Sellner J., Harutyunyan G. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci* 2017;375:266–9. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.003.
29. Pillai S.C., Mohammad S.S., Hacohen Y. et al. Post encephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia* 2016;57(1):7–11. DOI: 10.1111/epi.13253.
30. Ramanuj P.P., Granerød J., Davies N.W.S. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. *PLoS One* 2014;9(7):e103496. DOI: 10.1371/journal.pone.0103496.
31. Rao S., Elkon B., Flett K. et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(1):20–7. DOI: 10.1093/jpids/piv075.
32. Roed C., Sørensen H.T., Rothman K.J. Employment and disability pension after central nervous system infections in adults. *Am J Epidemiol* 2015;181(10):789–98. DOI: 10.1093/aje/kwu359.
33. Sadarangani M., Scheifele D.W., Halperin S.A. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):27–35. DOI: 10.1093/cid/civ0287.
34. Stragapede L., Dinoto A., Cheli M., Manganotti P. *Epilepsia partialis continua* following a Western variant tick-borne encephalitis. *J Neurovirol* 2018;24(6):773–5. DOI: 10.1007/s13365-018-0671-z.
35. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 2011;364(21):2016–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1005384.
36. Wall E.C.B., Ajdukiewicz K.M.B., Bergman H. et al. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(2):CD008806. DOI: 10.1002/14651858.CD008806.pub3.
37. Wang C., Xu H., Deng J. et al. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: a retrospective multicenter study. *Infect Drug Resist* 2019;12:1501–12. DOI: 10.2147/IDR.S193671.
38. Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gaftner-Gvili A. et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(10):CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Л. Ертахова / M.L. Ertakhova: <https://orcid.org/0000-0001-8959-8907>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.04.2020. Принята к публикации: 19.10.2020.

Article received: 20.04.2020. Accepted for publication: 19.10.2020.