

**МИНЗДРАВ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего**  
**образования «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ**  
**УНИВЕРСИТЕТ» Министерства здравоохранения Российской Федерации**  
**(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ)**

**Министерство здравоохранения Хабаровского края**

«СОГЛАСОВАНО»

Ректор ФГБОУ ВО ДВГМУ

Минздрава России

 К.В. Жмеренецкий

«04» октября 2019



«УТВЕРЖДАЮ»

Министр здравоохранения

Хабаровского края

 А.В. Витько

« » 2019



**А.С. Широкова, Т.А. Захарычева, М.Ф. Рзянкина**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА**  
**ПОДРОСТКАМИ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ**  
**ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА**

**Методические рекомендации**

Хабаровск, 2019

УДК 616.831.9-002.155-036.82]-053.6(075.8)

ББК 56.12я73

Ш 645

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра дополнительного профессионального образования. Кафедра поликлинической педиатрии с курсом детских инфекционных болезней.

Рецензенты:

Томилка Геннадий Степанович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России;

Романцов Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России.

**А в т о р ы :**

А.С. Широкова – врач-невролог; Т.А. Захарычева – д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России; М.Ф. Рзянкина – д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России.

Оптимизация диспансерного наблюдения за подростками – реконвалесцентами энтеровирусного менингита: Методические рекомендации / А.С. Широкова, Т.А. Захарычева, М.Ф. Рзянкина. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2019. – 38 с.

Методические рекомендации посвящены проблеме медицинского наблюдения за подростками, перенесшими энтеровирусный менингит. Авторами представлены особенности современного течения энтеровирусного менингита в Хабаровском крае, характеристика клинических симптомов периода реконвалесценции и методы их диагностики на амбулаторном этапе. Показана необходимость медикаментозной коррекции астено-вегетативных нарушений в данной группе пациентов. Предложены варианты медицинского наблюдения за реконвалесцентами с учетом их преморбидных особенностей и состава цереброспинальной жидкости в остром периоде заболевания. Методические рекомендации предназначены для врачей Хабаровского края – педиатров, врачей общей практики, неврологов, кардиологов.

УДК 616.831.9-002.155-036.82]-053.6(075.8)

ББК 56.12я73

Дальневосточный государственный  
медицинский университет, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение.....	5
Особенности современного течения энтеровирусного менингита на территории Хабаровского края.....	6
План обследования реконвалесцентов энтеровирусного менингита.....	12
Принципы терапии подростков – реконвалесцентов энтеровирусного менингита .....	19
Опыт использования препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 для коррекции астеновегетативных нарушений у подростков – реконвалесцентов энтеровирусного менингита.....	21
Принципы диспансерного наблюдения за подростками – реконвалесцентами энтеровирусного менингита (новый взгляд на старую проблему).....	27
Приложения.....	31
Литература .....	35



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
БГМ	– бактериальный гнойный менингит
ГМ	– головной мозг
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОД	– вегетативное обеспечение деятельности
ВР	– вегетативная реактивность
ДФФО	– Дальневосточный федеральный округ
ИВТ	– исходный вегетативный тонус
ИН	– индекс напряжения (Р.М. Баевский, 1976)
КИГ	– кардиоинтервалография
КОП	– клиноортостатическая проба
ЛД	– ликворное давление
МРТ ГМ	– магнитно-резонансная томография головного мозга
НС	– нервная система
НСБ	– нейроспецифические белки
СВД	– синдром вегетативной дисфункции / дистонии
СВМ	– серозный вирусный менингит
СНДСТ	– синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭВИ	– энтеровирусные инфекции
ЭВМ	– энтеровирусный менингит
NSE	– нейронспецифическая енолаза



## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) обусловлена повсеместной распространенностью энтеровирусов, высокой частотой заболеваемости, наличием большого числа разнообразных клинических форм, в том числе – с поражением центральной нервной системы (ЦНС), и преимущественным поражением детского контингента.

Особое значение ЭВИ приобретает на Дальнем Востоке России – территории, граничащей со странами Азиатско-Тихоокеанского региона, и на которой заболеваемость среди детского населения в отдельные эпидемиологические сезоны превышает средние российские показатели. Серозный вирусный менингит (СВМ) регистрируется в среднем у половины заболевших лиц, что делает его основным маркером ЭВИ [7, 13, 15, 16, 18, 25].

В современных неблагоприятных экологических и демографических условиях, характеризующихся прогрессирующим снижением в популяции доли здоровых детей, особую тревогу вызывает состояние здоровья школьников. Известно, что детский и подростковый возраст – это период интенсивного роста организма, начала полового созревания и формирования личности. Вот почему нейроинфекции могут оказывать значительное негативное влияние на адаптационные возможности школьников с преморбидными морфофункциональными отклонениями и хроническими соматическими заболеваниями.

Работ по изучению ближайших и отдаленных исходов нейроинфекций у детей и факторов риска развития неблагоприятных исходов немного, а выводы авторов противоречивы. Это делает актуальным проведение подобных исследований и обосновывает необходимость формирования и реализации системы мероприятий, направленных на профилактику и реабилитацию нарушений здоровья у детей школьного возраста – реконвалесцентов нейроинфекций.

## ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ.

Нами проанализированы клинико-эпидемиологические данные 286 больных среднетяжелым ЭВМ, в возрасте 10-17 лет, за период с 2011 по 2016 годы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что современный ЭВМ у подростков в Хабаровском крае характеризуется преимущественно среднетяжелым течением ( $92,31 \pm 1,58$  %), что в целом соответствовало результатам, полученным ранее И.И. Протасеняв период с 1973 по 2008 гг. [17].

Изучение клинических особенностей в разных возрастных группах (младшие, средние и старшие школьники) показало следующее. Поражение нервной системы у подростков 10,1-14,0 лет чаще проявлялось изолированным менингитом (76,57 %) среднетяжелого течения (92,31 % случаев), с непродолжительным лихорадочным периодом ( $3,84 \pm 2,21$  суток), умеренными общемозговыми ( $3,19 \pm 1,66$  суток) и менингеальными ( $4,17 \pm 2,16$  суток) симптомами, максимальным плеоцитозом в ЦСЖ – 579 кл/мкл.

Нами обнаружен ряд возрастных особенностей. Так, у детей 10,0-14,0 лет заболевание чаще дебютировало острым началом с лихорадкой и сопровождалось менингеальными симптомами. Менее характерными оказались лимфоаденопатия и такие нейровегетативные симптомы, как гиперемия лица, инъекция сосудов склер и тахикардия.

Результаты согласуются данными С.Н. Ешмолова (2013) и Е.В. Усачевой и соавт. (2014) по Ярославской области. В то же время, по сравнению с Казахстаном, ЭВМ в ДВФО у детей старшего возраста протекает легче и с менее выраженными воспалительными изменениями в ЦСЖ. Указанные особенности могут быть обусловлены штаммовыми различиями возбудителей, циркулирующих на разных территориях и в разные периоды изучения.

Критериями выписки из стационара, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по ведению больных ЭВМ, является общее



удовлетворительное состояние пациента, регресс менингеальных симптомов, нормализация температуры тела и плеоцитоз в ЦСЖ менее 100 кл/мкл.

Результаты наших исследований свидетельствовали о том, что к 10-14 дню болезни полная санация ЦСЖ наблюдалась лишь в 17,1 % случаев. Нормальное содержание белка в ЦСЖ обнаружено у 44,7 % больных ЭВМ, низкое – у 42,1 % и повышенное – у 13,2 %. Таким образом, у большинства подростков (82,9 % случаев) к моменту их выписки из стационара интратекальный воспалительный процесс не был полностью купирован.

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что все обследованные подростки имели отягощенный акушерский анамнез. Церебральная симптоматика у реконвалесцентов ЭВМ и пациентов контрольной группы была представлена вегетативной (100 % случаев), мозжечковой (89,71 % и 80 % соответственно) и пирамидной (63,23 % и 60 % соответственно) недостаточностью, расстройствами краниальной иннервации (41,18 % и 50 % соответственно). Также у всех реконвалесцентов ЭВМ диагностировался синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) – легкий (первой степени) и вегетативная дисфункция, а у 14,3 % – дисфункция иммунной системы, предрасполагающая к развитию рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций (группа «часто болеющих детей»).

Исследования, проведенные Г.Ю. Калаевой и соавт. (2012), показали, что в популяции 73,6% детей младшего подросткового возраста, как мальчиков, так и девочек, имеют признаки СНДСТ. Выраженный СНДСТ выявлялся в 33,21 % случаев, а умеренный – в 32,4 %. Авторы связывали столь высокую распространенность СНДСТ с отягощенной наследственностью и воздействием в антенатальном периоде различных неблагоприятных факторов, включая экологические и климатические.

В наших исследованиях одними из возможных причин 100 % выявления признаков СНДСТ у подростков могли быть неблагоприятные экологические и географические особенности Хабаровского края и ДВФО [5].



По данным зарубежных авторов, вегетативные нарушения в остром периоде вирусных нейроинфекций регистрируются у 41 % детей и представлены гипервентиляционным синдромом, гипергидрозом, гипертермией. Они обусловлены непосредственным воздействием инфекционного агента на головной мозг (ГМ) и нейрональным возбуждением, что сопровождается быстрым повышением внутричерепного давления, активацией симпатических структур среднего мозга и ингибированием тормозного влияния коры ГМ [26-28, 30, 33].

В 2008 году Baguley I.J. была предложена следующая модель развития вегетативных расстройств в ЦНС под действием повреждающего агента. Поражение среднего мозга способствует снижению тормозного влияния коры ГМ и превращению неболевых раздражителей в болевые, которые и приводят к чрезмерному возбуждению симпатической нервной системы.

Проспективное исследование, выполненное нами на протяжении двух лет, обнаружило, что наиболее уязвимыми у реконвалесцентов ЭВМ в возрасте 10,1-14,0 лет оказались вегетативные и когнитивные (память, внимание) функции. После выписки из стационара 85,29 % подростков предъявляли жалобы на астенические и эмоциональные расстройства, которые отсутствовали до настоящего заболевания, – метеозависимость; повышенную утомляемость; поведенческие нарушения («перепады настроения») – раздражительность, плаксивость; головные боли; рассеянность внимания; снижение памяти; незначительное отставание в учебе; нарушения сна. Субъективные жалобы были подтверждены результатами клинического и нейропсихологического тестирования, носили перманентный характер и сохранялись от одного-трех месяцев до двух лет. Снижение адаптационно-компенсаторных возможностей у реконвалесцентов среднетяжелого ЭВМ было ассоциировано с патологией перинатального периода и СНДСТ, и неблагоприятно влияло на ближайшие и отдаленные исходы нейроинфекции.

Проспективное изучение вегетативного тонуса обнаружило у реконвалесцентов ЭВМ в 100 % случаев вегетативную дистонию – смешанную (42,86 %) и симпатикотонию (42,86 %). Это в целом соответствовало особенностям подро-

сткового периода (симпатоадреналовой активации нейроэндокринной системы) и согласовывалось с данными других авторов (К.С. Некрасова и соавт., 2014).

Сегодня вегетативная дезорганизация признана компонентом СНДСТ. Мы исследовали вегетативный статус у практически здоровых подростков с СНДСТ и отягощенным акушерским анамнезом и выявили у них в 65 % случаев смешанную дистонию, и в 10 % случаев – дистонию с преобладанием симпатикотонии. В то же время у реконвалесцентов ЭВМ смешанная дистония и дистония с преобладанием симпатикотонии встречалась в равных пропорциях (по 42,86 % случаев). Валидность групп сравнения по преморбидным особенностям позволила нам сделать вывод о дистонии с преобладанием симпатикотонии как синдроме, характерном для периода ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ и подтвердить действие энтеровируса на ЦНС даже при относительно благоприятном – среднетяжелом течении ЭВМ.

Незначительное отставание в учебе наблюдалось у 27,94 % подростков только в периоде ранней реконвалесценции (период «вработываемости»), что указывало на важность и необходимость соблюдения охранительного режима у реконвалесцентов ЭВМ. Это важно знать и помнить не только медицинским работникам, но и педагогам ввиду того, что эпидсезон ЭВМ в Хабаровском крае продолжается до октября и совпадает с началом учебного года, в связи с чем, реконвалесцентам ЭВМ необходимо интенсивно осваивать пропущенный материал.

Достоверное снижение ( $p < 0,05-0,001$ ) частоты встречаемости астенических и эмоциональных расстройств на протяжении двух лет от начала заболевания свидетельствует о прогрессивном улучшении состояния подростков. Вместе с тем, более чем у половины реконвалесцентов сроки реабилитации затягивались, что подтверждалось сохранением к концу периода наблюдения тех или иных жалоб.

Обнаружено два стабильных симптома, которые с одинаковой частотой присутствовали на всех этапах наблюдения более чем у половины реконвалесцентов, - рассеянность внимания и головная боль, а также появление у детей в



периоде поздней реконвалесценции метеозависимости, что оказывало негативное влияние на качество жизни и психосоциальную адаптацию подростков. Возникновению этих симптомов, по нашему мнению, могли способствовать особенности вегетативного тонуса реконвалесцентов ЭВМ – дистония с преобладанием симпатикотонии.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований других авторов [6, 11, 12]. Однако в наших исследованиях астенические и эмоциональные расстройства у реконвалесцентов обнаруживались чаще (85,29 %). Они отсутствовали до настоящего заболевания, сохранялись от одного-трех месяцев до двух лет, и могли быть обусловлены преморбидными особенностями пациентов (перинатальное поражение НС и СНДСТ).

Известно, что у детей с СНДСТ наблюдается оксидантный стресс, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и поддерживает провоспалительные, протромботические, пролиферативные и вазоконстрикторные процессы в организме. Однако, в связи с развитием заболевания преимущественно в летне-осенний период, нельзя исключить роль в развитии указанных жалоб раннего возвращения детей в образовательные учреждения, необходимости адаптации школьников к учебной программе и «наверстывания» информационного материала, пропущенного в период болезни.

В связи с несоответствием клинического выздоровления реконвалесцентов составу ЦСЖ, нами были изучены ближайшие и отдаленные исходы ЭВМ в группах пациентов с различным плеоцитозом в остром периоде заболевания – до 100 кл/мкл и более 100 кл/мкл.

Результаты тестирования показали, что в периоде ранней реконвалесценции среднетяжелого ЭВМ показатели оперативной памяти и внимания были достоверно ниже у пациентов с плеоцитозом в ЦСЖ более 100 кл/мкл.

**Это позволяет рассматривать плеоцитоз в ликворе  $101 < a \leq 500$  кл/мкл» как предиктор развития в периоде реконвалесценции даже среднетяжелой формы ЭВМ астено-вегетативных и когнитивных нарушений.**



В ряде исследований отмечено наличие критических периодов роста и созревания НС человека, которые сопровождаются увеличением в периферической крови нейроспецифических белков (белок S100 и нейронспецифическая енолаза) – первый год жизни и ранний подростковый период (10,1-14,0 лет) с последующей их нормализацией [29, 31, 32].

Работы по исследованию содержания нейроспецифических белков у детей с менингитами единичны и касаются бактериальной этиологии.

У подростков из валидной контрольной группы тенденция к увеличению уровня содержания белка S100 обнаруживалась в 75 % случаев, но при этом уровень NSE изменялся незначительно ( $p > 0,05$ ). Нами установлено, что у большинства реконвалесцентов ЭВМ (94,29 %) индивидуальный показатель белка S100 превышал референтные значения (до 90 нг/л), что могло являться косвенным свидетельством поражения ЦНС при ЭВМ. В целом, это согласуется с результатами обследования взрослых пациентов с БГМ и СВМ (Lins Н. и соавт., Скрипченко Н.В. и соавт., 2016).

Корреляционный анализ показал прямую среднюю связь между уровнем NSE и белка S100 в крови реконвалесцентов ЭВМ через один год ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и через два года ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) после перенесенного заболевания; в периоде поздней реконвалесценции – прямую среднюю связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем NSE (через один год  $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ; через два года  $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), а также связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 – прямую сильную ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ) и прямую среднюю ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) – через один и два года, соответственно.

Также установлено наличие слабой положительной связи между содержанием белка S100 и объемом долгосрочной вербальной памяти в период ранней реконвалесценции и спустя один год ( $r = 0,3$  и  $r = 0,159$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Выявлена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем белка S100 при первом воспроизведении через два года после перенесенной нейроинфекции ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ). Обнаружена

слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем NSE при первом и последнем воспроизведениях через один год ( $r=-0,33$ ;  $p>0,05$ ) и через два года ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) после ЭВМ.

Полученные данные позволяют предположить, что энтеровирусы оказывают воздействие не только на нейроны, но и на нейроглию.

Период нейроиммунной реабилитации у реконвалесцентов из группы риска продолжается не менее двух лет, а, возможно, и более. Это подтверждают как повышенный уровень нейроспецифических белков в периферической крови реконвалесцентов, так и наличие у пациентов жалоб астеновегетативного характера и изменений вегетативного тонуса и когнитивного статуса.

## **ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ЭНТЕРОВИ- РУСНОГО МЕНИНГИТА**

В условиях дефицита времени на амбулаторном этапе наиболее оптимальными, по нашему мнению, являются опрос детей и их родителей, с акцентом на жалобы астено-невротического и вегетативного характера, учет особенностей акушерского анамнеза, диагностирование СНДСТ, проведение кардиоинтервалографии (КИГ), а при невозможности ее выполнения – клиноортостатической пробы (КОП), тестирование памяти и внимания по методике А.Р. Лурия, Б. Бурдона. Эти методы доступны в применении, просты в использовании, информативны, не требуют специального оборудования, а их результаты могут быть внесены в любую базу данных.

**Диагноз «A87.0 – Энтеровирусный менингит»** выставляется в стационаре на основании клинико-эпидемиологических данных и лабораторных исследований – смывов из зева (первые 3-4 дня болезни), проб фекалий (первые 7 дней болезни), крови (двукратно, с интервалом 3-4 недели), ликвора при помощи ПЦР-диагностики. Тяжесть течения заболевания определяется в соответствии с общепринятыми на территории Российской Федерации критериями (М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко, 2004).



Согласно проведенному нами исследованию [22, 23], в группу риска по развитию вегетативных и когнитивных нарушений входят пациенты с энтеровирусным менингитом среднетяжелого течения, протекавшего с плеоцитозом в цереброспинальной жидкости более 100 кл/мкл в остром периоде заболевания.

Мы рекомендуем выполнять пациентам следующий ряд исследований.

**I. Изучение вегетативного гомеостаза с помощью оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности (ВР) и вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) органов и систем.**

Показатель «ИВТ» характеризует фенотипические проявления и жалобы, позволяющие определить направленность функционирования ВНС в покое. При оценке ИВТ используются анамнестические данные, субъективные жалобы и специальные таблицы, представляющие комбинацию опросника и данных объективного исследования (см. Приложение 1).

**Определение ИВТ** по модифицированным таблицам А.М. Вейна и соавт. (1981) проходит в несколько этапов.

1. Заполнение таблицы из 36 симптомов. Если симптом обнаружен, то в незаштрихованной клетке ставится «плюс».

2. Подсчет сумм по столбцам — для каждого из 4-х столбцов считается число знаков «+» в незаштрихованных клетках; сумма записывается в строчке «Итого».

3. Диагностика ИВТ по схеме: для эйтонии характерно наличие не более 2-х симпатикотонических и 6 парасимпатикотонических признаков. За симпатикотоническую и парасимпатикотоническую направленность ИВТ принимают преобладание показателей в одну и другую сторону. Дистония характеризуется повышением активности обоих отделов ВНС в покое с наличием диссоциации в их взаимодействии.



С целью объективной оценки уровня напряжения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы проводится запись КИГ с последующим анализом структуры сердечного ритма.

Для определения состояния вегетативного тонуса используется индекс напряжения (ИН) Р.М. Баевского (1976), выраженный в условных единицах. Это интегративный показатель КИГ, наиболее полно информирующий о степени напряжения компенсаторных механизмов организма, характеризующий уровень центрального контура регуляции сердечного ритма. По значению этого показателя можно судить об ИВТ (см. Приложение 2).

Рекомендуется проводить четырехкратную запись КИГ во время выполнения клиноортостатической пробы (КОП). Соотношение КИГ и КОП позволяет оценить вегетативную реактивность (ВР), под которой понимают изменение вегетативных реакций организма на внешние и внутренние раздражители. Основным показателем ВР является соотношение  $ИН_2/ИН_1$ .

Выделяют 3 варианта ВР – симпатикотонический (нормальный), гиперсимпатикотонический (избыточный) и асимпатикотонический (недостаточный).

Данные КИГ, используемые для определения типа ВР в зависимости от показателей ИВТ ( $ИН_1$ ), представлены в Приложении 2.

Вегетативная оценка деятельности – это поддержание оптимального уровня функционирования ВНС, которое обуславливает адекватную нагрузку деятельность систем и организма в целом.

В практике наиболее легко определять ВОД по результатам КОП, которая проводится во время снятия КИГ в горизонтальном положении и положении ортостаза. Исследователем фиксируется частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) через стандартные интервалы времени с построением графика динамики систолического и диастолического АД, ЧСС. По результатам КОП оценивают ВОД сердечно-сосудистой системы.

Выделяют следующие патологические варианты КОП: с избыточным (гиперсимпатикотонический) и с недостаточным (асимпатикотонические, гипер-

диастолический) включением симпато-адреналовой системы, а также смешанные (симпатико-астенический и астеносимпатический).

Гиперсимпатикотонический вариант соответствует избыточной ВОД, остальные развиваются при недостаточном ВОД.

Критерии оценки патологических вариантов КОП и показателей нормальной реакции гемодинамики на КОП были предложены Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергер (1987).

Для оценки степени влияния ВНС на сердечно-сосудистую систему используется индекс Кердо:

$$\text{ВИ} = 1 - \frac{\text{ДАД}}{\text{ЧСС}} \times 100, \text{ где}$$

ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС-частота сердечных сокращений (уд./мин.).

Показатель нормы – от 10 до +10.

Ортостатическая проба используется для характеристики функциональной полноценности рефлекторных механизмов регуляции гемодинамики и оценки возбудимости центров симпатической иннервации.

У обследуемого после 5-минутного пребывания в положении лежа регистрируют ЧСС. Затем по команде пациент спокойно, без рывков, принимает вертикальное положение. ЧСС подсчитывается на первой и третьей минутах пребывания пациента в положении стоя, АД определяется на третьей и пятой минутах. Оценка пробы может осуществляться только по ЧСС или по ЧСС и АД (табл. 1).

Возбудимость центров симпатической иннервации определяется по степени учащения пульса, а полноценность вегетативной регуляции – по времени его стабилизации. В молодом возрасте пульс возвращается к исходным значениям на третьей минуте. Критерии оценки возбудимости симпатических звеньев по степени учащения пульса представлены в табл. 2.

Клиноортостатическая проба характеризует возбудимость центров парасимпатической иннервации. Пациент плавно переводится из вертикального по-



ложения в горизонтальное. Подсчитывают и сравнивают частоту пульса в положении лежа и положении стоя (в норме наблюдается замедление пульса на 2-8 уд./мин. – табл. 3).

Таблица 1

### Трактовка ортостатической пробы

Показатель			
	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
ЧСС	учащение не более чем на 11 уд./мин.	учащение на 12-18 уд./мин.	учащение на 19 уд./мин. и более
Систолическое АД	повышается	не меняется	снижается в пределах 5-10 мм рт. ст.
Диастолическое АД	повышается	не изменяется или несколько повышается	повышается
Пульсовое АД	повышается	не меняется	снижается
Вегетативная реакция	отсутствует	потливость	потливость, шум в ушах

Таблица 2

### Оценка возбудимости центров симпатической иннервации по степени учащения пульса

Возбудимость	Степень учащения пульса, %
<b>Нормальная:</b>	
слабая	≤69,1
средняя	9,2-18,4
живая	18,5-27,7
<b>Повышенная:</b>	
слабая	27,8-36,9
заметная	37,0-46,2
значительная	46,3-55,4
резкая	55,5-64,6
очень резкая	64,7 и более



**Оценка возбудимости центров парасимпатической иннервации**

Возбудимость	Степень замедления пульса при КОП
<b>Нормальная:</b>	
слабая	$\leq 6,1$
средняя	6,2-12,3
живая	12,4-18,5
<b>Повышенная:</b>	
слабая	18,6-24,6
заметная	24,7-30,8
значительная	30,9-37,0
резкая	37,1-43,1
очень резкая	43,2 и более

**II. Оценка высших психических функций (память, внимание, утомляемость)** с использованием стандартных тестов А.Р. Лурия и Б. Бурдона.

**Тест А.Р. Лурия «Запоминание 10 слов»** применяется для изучения запоминания – непосредственного (оперативного), кратковременного, долговременного, произвольного и непроизвольного. Пациенту зачитывают 10 существительных, не имеющих смысловых ассоциаций, затем предлагают воспроизвести слова в произвольном порядке. После этого слова зачитывают повторно. Через 20 минут и через один час испытуемому предлагают воспроизвести эти слова в произвольном порядке без предварительного зачитывания. Определяют количество воспроизведенных слов, динамику воспроизведения (при помощи построения кривой произвольного запоминания) и наличие отсутствовавших в задании добавочных слов. Среднее значение – результат суммирования трех попыток.

У здорового ребенка количество слов увеличивается с каждым повторением. Ослабленные дети воспроизводят меньше слов или «застревают» на лишних словах. Наличие лишних слов свидетельствует о расторможенности, расстройствах сознания. Число слов, правильно воспроизведенных в первой серии, характеризует объем слуховой кратковременной памяти. Объем « $7 \pm 2$  сло-

ва» считается нормой. Воспроизведение не менее 7 слов через час свидетельствует о том, что долговременная память не нарушена.

**Корректурная проба Б. Бурдона** используется для исследования особенностей активного внимания, его переключаемости и истощаемости. Она позволяет определить колебания внимания, наличие утомляемости, реакцию на однообразные раздражители.

Задание выполняется с помощью специальных стандартных бланков с отпечатанными на них рядами букв, расположенными в случайном порядке. Пациент просматривает текст подряд и вычеркивает указанные в инструкции буквы. Время выполнения задания – 3 минуты. Каждые 30 секунд, когда исследователь произносит слово «черта», испытуемый должен отметить вертикальной чертой количество букв, которое он просмотрел.

Результаты пробы оценивают по количеству просмотренных знаков и по количеству пропущенных (не зачеркнутых) знаков. Важным показателем являются качество и темп выполнения, которые выражаются числом просмотренных строк и количеством допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал.

Оценка концентрации внимания производится по формуле:

$$K = C^2 / \Pi, \text{ где}$$

**С** – число просмотренных испытуемым строк таблицы,

**Π** – количество ошибок (пропусков, неправильных зачеркиваний).

За ошибку принимается пропущенные, а также неправильно зачеркнутые буквы.

Устойчивость внимания оценивается по изменению скорости просмотра на протяжении всего задания. Результаты подсчитываются по формуле для каждой 60 секунд:

$$A = S / t, \text{ где}$$

**А** – темп выполнения,

**С** – количество букв в просмотренной части корректурной таблицы,

**Т** – время выполнения.



После анализа для каждого интервала может быть построена «кривая истощаемости», отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

**III. Определение содержания маркеров повреждения мозговой ткани** – белка S100 и NSE выполняется иммуноферментными методами в крови.

Этот метод не является обязательным и не входит в стандарты обследования пациентов в рамках обязательного медицинского страхования.

Концентрация белка S100 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 90 нг/л (в среднем – 54 нг/л) и не зависит от пола и возраста пациентов.

Концентрация NSE в сыворотке крови колеблется от 3,0 до 12,5 нг/мл и в норме не превышает 13,0 нг/мл, не зависит от пола и возраста пациентов.

### **ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПОДРОСТКОВ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИГИТА**

До настоящего времени механизмы формирования нейровегетативных расстройств при нейроинфекциях остаются недостаточно изучены. Катамнестические исследования выявляют у пациентов с поражениями НС после гриппа и ЭВИ функциональные нарушения, такие как астения, вялость, снижение аппетита, рассеянность, вегетативная лабильность (сердечно-сосудистая дисфункция с изменениями на ЭКГ) и эмоциональная неуравновешенность. Частота развития данных синдромов коррелировала с преморбидными особенностями организма и тяжестью течения заболевания. В группе детей, чьи родители после выписки соблюдали правильный охранительный режим и выполняли все данные специалистом назначения, частота остаточных явлений была значительно ниже [4, 10].

Пациентам с выраженной эмоциональной лабильностью и вегетативной неуравновешенностью показано назначение фармакопрепаратов. При выборе терапии СВД важно определение общей направленности вегетативных изменений – ваготоническую, симпатикотоническую или смешанную.

Мы обнаружили достоверное снижение показателей оперативной памяти и внимания на протяжении месяца и более после выписки из стационара у подростков, перенесших среднетяжелый ЭВМ. Поэтому считаем целесообразным 100% диспансеризацию реконвалесцентов с целью своевременного выявления и коррекции таких нарушений.

Известно, что главную роль в регуляции вегетативного гомеостаза играет лимбико-ретикулярный комплекс. Вегетативные реакции тесно связаны с эмоциями и мотивациями, что обеспечивается нейромедиаторными механизмами – холинергическими, норадренергическими, дофаминергическими, ГАМК-ергическими, серотонинергическими [27]. Поэтому в лечении СВД традиционно используют вегетотропные препараты, ноотропы и анксиолитики. В детской практике при лечении СВД предпочитают использовать монотерапию комбинированными препаратами с поливалентным действием [1, 2].

В качестве «базисной» терапии [3] у детей используют ноотропы [пир-ацетам, гамма-аминомасляная кислота (аминалон), гопантенная кислота (пан-тогам), пиритинол (энцефабол), препарат релиз-активных антител к мозгоспе-цифическому белку S100 (тенотен-детский), полипептиды коры головного моз-га скота (кортексин)], микроциркулянты [циннаризин, винпоцетин (кавинтон), пентоксифилин (трентал), гинкго двулопостного листьев экстракт (танакан), дипиридамо-л (курантил), актовегин], седативные средства [валериана, пустыр-ник, пион, мята, душица, микстура Павлова и др.], прочие [калия и магния ас-парагинат (панангин, аспаркам), глицерофосфат кальция, глюконат кальция, витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е].

В зависимости от типа вегетативной дисфункции используют «малые транквилизаторы» [диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, оксазе-пам], «дневные транквилизаторы» [тофизопам (грандаксин), диазепам], антиде-прессанты [амитриптилин, имипрамин, пирлиндол (пиразидол), пипофезин (азафен)] и нейролептики [тиоридазин (сонапакс)].



## **ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА РЕЛИЗ-АКТИВНЫХ АНТИТЕЛ К МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ БЕЛКУ S100 ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТ- КОВ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА**

«Тенотен детский» относится к группе препаратов релиз-активного действия (англ. *release* – освобождение, выпуск). Он содержит сверхмалые дозы антител к мозгоспецифическому белку S100, который экспрессируется и секретируется преимущественно клетками микроглии и астроцитами. Эти антитела способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и модулировать функциональную активность белка S100 посредством пяти фармакологических эффектов – анксиолитического, антидепрессивного, ноотропного, нейропротекторного и стресс-протекторного [9, 20]. Опыт практического применения «Тенотена детского» показал его клиническую эффективность при лечении всех типов вегетативных расстройств у детей и подростков. Препарат, помимо выраженного вегетостабилизирующего, обладает также ноотропным, анксиолитическим и нейропротекторным действием [8].

Принимая во внимание ряд особенностей, ранее выявленных нами у реконвалесцентов ЭВМ, в том числе отягощенный перинатальный преморбидный фон, симпато-адреналовую направленность СВД и негрубые когнитивные нарушения, пребывание в возрасте интенсивного формирования префронтальной коры [22-24], мы сочли возможным использовать у таких пациентов в периоде ранней реконвалесценции для коррекции астеновегетативных нарушений релиз-активный препарат «Тенотен детский» по следующей схеме: 1 таблетка 3 раза в день на протяжении двух месяцев.

Динамическое клинико-лабораторное наблюдение за когипаами пациентов со среднетяжелым ЭВМ с плеоцитозом в ЦСЖ более 100 кл/мкл и контрольной группой практически здоровых подростков, валидных основной, в том числе по акушерскому анамнезу и СНДСТ показало следующее (табл. 4-6).

Таблица 4

**Содержание нейронспецифических белков в биологических средах  
пациентов основной и контрольной групп**

Показатель	Группы наблюдения			
	основная			контрольная (4), n=16
	сроки наблюдения			
	2-3 сутки болез- ни, ЦСЖ (1), n=16	2-3 сутки болез- ни, кровь (2), n=16	13-14 неделя бо- лезни, кровь (3), n=12	
Содержание белка S100, нг/л	283,93±97,49	254,87±95,89	286,02±115,6	103,73±16,3
СодержаниеN SE, мкг/л	12,08±4,33	8,79±3,92	9,42±2,73	10,34±1,74

Примечание. Достоверных различий между 2 и 3, 2 и 4, 3 и 4 не получено ( $p>0,05$ ).

Таблица 5

**Результаты тестирования памяти (методика А.Р. Лурия) и внимания  
(методика Б. Бурдона) пациентов основной и контрольной групп**

Показатели	Группы наблюдения		
	основная		контрольная (3), n=16
	сроки наблюдения		
	исходно (4 неде- ля болезни) - 1, n=16	13-14 неделя болезни (2), n=12	
Воспроизведение, число слов: первое	6,1±0,96	6,83±1,19	8,0±0,74
последнее	7,94±1,48	7,83±1,53	9,0±0,43
отсроченное	6,38±1,15	7,17±1,75	8,17±0,83
Точность выполнения, %	79,15±8,54	79,97±8,95	82,1±9,77
Концентрация внимания, бал- лы	21,53±17,81	37,56±24,28	45,7±30,91
Устойчивость внимания, бал- лы	15,31±6,04	20,83±7,36	24,17±8,22
Шкальная оценка, баллы	6,48±2,23	7,25±2,99	8,17±3,04

Примечание. Достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 не получено ( $p>0,05$ ).



**Характеристика устойчивости внимания в баллах (а) у пациентов  
основной и контрольной групп**

Показатели	Группы наблюдения		
	основная		контрольная (3), n= 16
	сроки наблюдения		
	исходно (4 неделя болезни) 1, n= 16	13-14 неделя болезни (2), n = 12	
Низкая устойчивость внима- ния ( $3 < a \leq 7$ баллов), %	10/62,5±12,5*	5/41,66±14,86	3/25,0±13,06*
Средняя устойчивость вни- мания ( $8 < a \leq 11$ баллов), %	6/37,5±12,5*	7/58,34±14,86	9/75,0±13,06*
Устойчивость внимания вы- ше среднего ( $12 < a \leq 15$ бал- лов), %	-	-	-

Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* - между 1 и 3.

В связи с небольшой выборкой пациентов и значительным индивидуальным разбросом показателей достоверных различий в группах сравнения получено не было. Однако обнаружено, что содержание белка S100, во-первых, в контрольной группе превышало среднестатистическую норму (90 нг/л); во-вторых, в острейшем периоде заболевания в ЦСЖ пациентов было выше, чем в сыворотке крови и, в-третьих, нарастало в течение трех месяцев после выписки пациентов из стационара (табл. 4). Обнаруженные особенности могут свидетельствовать о преимущественном повреждении у реконвалесцентов микроглии и длительном нарушении функциональной активности ГЭБ.

Контрольная группа была представлена подростками с преимущественно средней устойчивостью внимания (75,0 %;  $p < 0,05$ ). В группах сравнения не было обнаружено пациентов с устойчивостью внимания выше среднего. К моменту выписки из стационара в основной группе преобладала низкая устойчивость внимания (62,5 %;  $p < 0,05$ ). После двухмесячного курса лечения «Тенотеном детским» показатели улучшились: средняя устойчивость внимания регистрировалась 1,6 раза чаще, а среднестатистические показатели достоверно не отличались от таковых в контрольной группе ( $p > 0,05$ ) [21].

В качестве иллюстрации приводим ряд наблюдений.

**Первое наблюдение.** Пациент К., 12 лет (ИБ №6954), диагноз: «Энтеровирусная инфекция, серозный менингит средней степени тяжести», верифицирован серологически.

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, ОРВИ - в третьем триместре, диагностированной задержкой внутриутробного развития; первых нормальных срочных родов. Состоял на диспансерном учете до двух лет с диагнозом: «Последствия перинатального поражения нервной системы. Синдромы: гипертензионный, нейромышечных нарушений, задержка речевого развития». В дальнейшем у невролога не наблюдался. Состоит на диспансерном учете у педиатра и кардиолога в связи с синдромом НДСТ, в 2005 году был оперирован по поводу дефекта межпредсердной перегородки. Привит по возрасту.

Выраженность симптомов СВМ – 13 баллов. Риск неблагоприятного исхода заболевания – 7 баллов.

В ЦСЖ на вторые сутки заболевания: белок – 0,07 г/л; лимфоцитарный плеоцитоз – 294 кл/мкл (лимфоцитов – 288, нейтрофилов – 6). В ЦСЖ на 17 сутки болезни: белок – 0,033 г/л, цитоз – 1 кл/мкл. ЭКГ – ритм синусовый, брадиаритмия 52-66 уд/мин, ЭОС смещена вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, преобладание потенциалов правого желудочка.

Нейроиммунный статус (вторые сутки болезни): ЦСЖ – белок S100 – 461,979 нг/л, NSE – 17,295 мкг/л; кровь – белок S100 – 454,754 нг/л, NSE – 16,378 мкг/л.

Проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, противовирусной и иммуномодулирующей терапии (циклоферон), диуретиков (диакарб), микроэлементов (аспаркам), ноотропов. Нормализация температуры тела и общего состояния – на третьи сутки; регресс общемозговых и менингеальных симптомов – на пятые сутки заболевания.

Ребенок к моменту выписки из стационара активно жалоб не предъявлял. В крови содержание белка S100 – 410,959 нг/л, NSE – 11,828 мкг/л.

Когнитивный статус в остром периоде заболевания свидетельствовал об ослабленном внимании и высокой утомляемости. Проба Лурия – воспроизведение слов: первое – 5, последнее – 7, отсроченное – 6. Пробы Бурдона – точность выполнения – 79,1%; концентрация внимания – 35,3 балла; устойчивость внимания – 22 балла; шкальная оценка – 6 баллов (устойчивость внимания низкая).

В динамике, после приема препарата «Тенотен детский» ребенок и его родители жалоб не предъявляли.



Со слов родителей, в течение первой недели после выписки из стационара жаловался на утомляемость после школьных занятий и периодическую головную боль, исчезающие после кратковременного сна.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе – негрубые очаговые симптомы (асимметрия носогубных складок, легкая мышечная гипотония, оживление коленных и ахилловых рефлексов, двусторонние аддукторные феномены), вегетативная дисфункция (акроцианоз, акрогипергидроз, акрогипотермия, дермографизм – красный, разлитой, нестойкий).

Не смотря на высокий уровень белка S100 (354,395 нг/л), когнитивные функции пациента улучшились.

Проба Лурия – воспроизведение слов: первое – 7, последнее – 9, отсроченное – 7. Проба Бурдона – точность выполнения – 82,9 %; концентрация внимания – 37,2 балла; устойчивость внимания – 27 баллов; шкальная оценка – 7 баллов (устойчивость внимания средняя).

**Второе наблюдение («копи-пара»).** Пациент Ж., 12 лет, поступил в урологическое отделение на плановое оперативное лечение в связи с фимозом.

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, оценкой по шкале Апгар 7-9 баллов; первых нормальных срочных родов. Состоял на диспансерном учете до двух лет с диагнозом: «Последствия перинатального поражения нервной системы. Синдром нейромышечной дистонии, задержка речевого развития». Состоит на диспансерном учете у уролога в связи с фимозом. Привит по возрасту.

Оценка рисков неблагоприятного исхода заболеваний – 7 баллов. На момент осмотра острых заболеваний не имел, в течение последнего месяца травм, операций медикаментозной терапии не получал. «Тенотен детский» не принимал.

Общее состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе – негрубые очаговые симптомы (легкая асимметрия носогубных складок, мышечная гипотония, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, двусторонние патологические кистевые знаки). Вегетативно лабилен – акроцианоз, акрогипергидроз; дермографизм красный, нестойкий, разлитой. Общеклинический минимум в пределах референтных значений. Нейроиммунный статус: в крови содержание белка S100 – 99,778 нг/л, NSE – 12,389 мкг/л.

Количество слов в воспроизведениях в тесте А.Р. Лурия соответствует норме (7 слов при первом, 9 слов – при последнем и 8 слов – при отсроченном воспроизведении), кривая запоминания имела нормальную форму. Количество просмотренных знаков в тесте Бурдона – 570; точность выполнения задания – 83,8%; концентрация внимания – 37,8 балла; устой-

чивость внимания – 27 баллов; шкальная оценка – 7 баллов (устойчивость внимания средняя).

**Третье наблюдение.** Пациент З., 12 лет, диагноз: «Энтеровирусная инфекция, серозный менингит средней степени тяжести», верифицирован серологически.

Ребенок от четвертой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре; вторых нормальных срочных родов. Состоял на диспансерном учете до двух лет с диагнозом: «Последствия перинатального поражения нервной системы. Синдромы: гипертензионный, нейромышечных нарушений». Состоит на диспансерном учете у педиатра как пациент из группы часто и длительно болеющих детей. Привит по возрасту.

Выраженность симптомов СВМ – 13 баллов. Риск неблагоприятного исхода заболевания – 7 баллов.

В ЦСЖ на вторые сутки заболевания: белок – 0,18 г/л; лимфоцитарный плеоцитоз – 267кл/мкл (лимфоцитов – 259, нейтрофилов – 8). В ЦСЖ на 15 сутки болезни: белок – 0,1 г/л, цитоз – 3кл/мкл.

Нейроиммунный статус (вторые сутки болезни): кровь – белок S100 – 316,622 нг/л, NSE – 10,547 мкг/л.

Проведено комплексное лечение в объеме оральной регидратации, противовирусной и иммуномодулирующей терапии (циклоферон), диуретиков (диакарб), микроэлементов (аспаркам), ноотропов. Нормализация температуры тела и общего состояния – на третьи сутки; регресс общемозговых и менингеальных симптомов – на четвертые сутки заболевания.

Ребенок к моменту выписки из стационара активно жалоб не предъявлял. В крови содержание белка S100 – 323,138 нг/л, NSE – 12,517 мкг/л. В когнитивном статусе – внимание ослаблено, утомляемость высокая. Проба Лурия – воспроизведение слов: первое – 5, последнее – 7, отсроченное – 6. Проба Бурдона – точность выполнения – 77,8%; концентрация внимания – 35,9 балла; устойчивость внимания – 22 балла; шкальная оценка – 6 баллов (устойчивость внимания низкая).

Ребенку рекомендован прием препарата «Тенотен детский» на протяжении двух месяцев. Врачебные рекомендации выполнены не были.

При контрольном осмотре (13-14 неделя болезни) жаловался на периодические головные боли «на погоду». Со слов матери, подросток после выписки из стационара стал «раздражительным», «быстро уставал», иногда «был рассеянным»; жаловался на головные боли; память ухудшилась – оценки снизились.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе – негрубые очаговые симптомы (асимметрия носогубных складок, губной рефлекс; мышечный



тонус снижен, рефлексы равномерно оживлены, двусторонние аддукторные феномены), вегетативная дисфункция (акроцианоз, акрогипергидроз, акрогипотермия, дермографизм - красный, разлитой, стойкий).

Уровень белка S100 в крови – высокий (303,62 нг/л), когнитивные функции пациента изменились незначительно. Проба Лурия – воспроизведение слов: первое – 6, последнее – 8, отсроченное – 6. Пробы Бурдона – точность выполнения – 79,1%; концентрация внимания – 36,2 балла; устойчивость внимания – 24 балла; шкальная оценка – 7 баллов (устойчивость внимания низкая).

Таким образом, к моменту выписки пациентов из стационара исходные показатели содержания нейрон-специфических белков, тестирования памяти и внимания в «копи-паре» были близки, но хуже, чем в контрольной группе. Через два месяца показатели когнитивных функций у пациента, принимавшего препарат «Тенотен детский», улучшились и мало отличались от «контрольных». Подросток, не получавший препарат, жаловался на метеозависимые головные боли, его успеваемость в школе снизилась. Несмотря на то, что содержание белка S100 в его крови было ниже, чем у первого реконвалесцента (303,622 нг/л и 354,395 нг/л соответственно), результаты когнитивного тестирования не претерпели значительных изменений, а устойчивость внимания оставалась низкой.

Таким образом, препарат «Тенотен детский» эффективен как в лечении вегетативных расстройств, так и в восстановлении когнитивных функций реконвалесцентов ЭВМ путем оптимизации концентрации внимания.

## **ПРИНЦИПЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПОДРОСТКАМИ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА (НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ)**

Согласно действующим рекомендациям (Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко и соавт., 2016), диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ЭВМ (код МКБ-10 – G05.1) является обязательным и осуществляется врачом-неврологом

детской поликлиники либо кабинетами «катамнеза» по месту предшествующей госпитализации, в течение трех лет после перенесенного заболевания, по следующему плану: через один месяц, затем – один раз в три месяца в течение первого года, далее – один раз в шесть месяцев в течение последующих двух лет. При необходимости частота осмотров может увеличиваться [14].

Не рекомендуется направлять школьников и дошкольников в детские коллективы в течение 2-3 недель после выписки из стационара. Реконвалесцентам должен быть обеспечен охранительный режим – спокойная обстановка, ограничение использования компьютера, планшетов и сотовых телефонов; пребывание на свежем воздухе, постепенное включение в общий режим.

Допуск на работу, учебу и к посещению детских организаций проводится на основании справки о выздоровлении. Школьники на 6 мес. освобождаются от занятий физической культурой и других физических нагрузок. Также на 6 месяцев дается освобождение от профилактических прививок.

Целесообразно (но не обязательно) проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) через 3, 6 мес. после выписки, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще): при плеоцитозе  $<300$  кл/мкл и ликворном давлении  $<15$  мм рт. ст. – 1 раз в 3 мес. весь период наблюдения.

Транскраниальная доплерография: при плеоцитозе  $> <300$  кл/мкл и ликворном давлении  $<15$  мм рт. ст. – через 3, 6, 9, 12 мес. после выписки; далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще); при плеоцитозе  $> <300$  кл/мкл и ликворном давлении  $>15$  мм рт. ст. – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще).

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) выполняется по показаниям.

Офтальмоскопия, нейропсихологическое тестирование и консультация узких специалистов выполняется по показаниям.

В случаях отсутствия очаговой неврологической симптоматики возможно снятие пациента с активного диспансерного наблюдения через 6-12 месяцев.

Медикаментозная терапия общеукрепляющими, вазоактивными, ноотропными, нейротрофическими, адаптогенными, витаминными и др. препара-



тами назначается в зависимости от преобладающих жалоб. Санаторно-курортное лечение показано не ранее чем через 3 мес. после выписки, далее – 1 раз в год (по показаниям – чаще). Курсы реабилитационной терапии проводятся 1 раз в 3 месяца на первом году диспансеризации, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще). При плеоцитозе меньше 300 кл/мкл и ликворном давлении (ЛД) >15 мм рт. ст. – 1 раз в 2 мес. на первом году диспансерного наблюдения, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще).

Критериями выздоровления считаются отсутствие жалоб, резидуальных явлений и осложнений, регресс очаговой неврологической симптоматики. В случаях выявления изменений по МРТ – их полное или частичное исчезновение. Критерии ухудшения – длительное сохранение резидуальных явлений, развитие осложнений (см. Приложение 4).

Основываясь на полученных нами данных о преморбидных и вегетативных особенностях пациентов, а также связи уровня плеоцитоза в ЦСЖ с нейроиммунными показателями, мы **рекомендуем** проводить диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ЭВМ среднетяжелого течения на протяжении **не менее двух лет**; с **обязательным исследованием вегетативного тонуса** (с помощью клиноортостатической пробы или КИГ) и **когнитивных функций** (тестирование по методикам Б. Бурдона и А.Р. Лурия) **на первом месяце после выписки, через 1 и 2 года** после перенесенного заболевания.

Пациентам с ЭВМ среднетяжелого течения, протекавшего с плеоцитозом в ЦСЖ более 100 кл/мкл в остром периоде заболевания, **целесообразно** определение содержания нейроспецифических белков (S100 и NSE) при выписке из стационара и в период ранней реконвалесценции (через 1 месяц). При обнаружении повышения белка S100 более 90 нг/мкл, **рекомендуется** назначение препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 («Тенотен детский») по схеме: 1 таблетка 3 раза в день в течение двух месяцев.

Снятие с активного диспансерного наблюдения возможно через 3 года после стойкого исчезновения остаточных явлений. При наличии очаговых симптомов диспансерное наблюдение продлевается до 5-ти лет.

Изложенный выше материал систематизирован в таблице 7.

Таблица 7

**Схема диспансеризации реконвалесцентов энтеровирусного менингита среднетяжелого течения**

Параметры	Плеоцитоз менее 100 кл/мкл	Плеоцитоз «101<math>a\leq 500</math> кл/мкл»
Длительность наблюдения	Не менее 2-х лет; при наличии органической патологии ЦНС – сроки определяются индивидуально	
Исследование вегетативного тонуса	Через 1 мес. после выписки, затем – 1 раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	
Исследование когнитивных функций (с использованием теста Б. Бурдона и теста А.Р. Лурия)		
Наблюдение невролога	Через 1 мес. после выписки, затем – 1 раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	
Окулист	По показаниям	
Определение содержания нейроспецифических белков (S100 и NSE)	-	При выписке из стационара и в период ранней реконвалесценции (через 1 месяц)
ЭЭГ	По показаниям	
Транскраниальная доплерография	По показаниям	
МРТ ГМ	По показаниям	
Курсы реабилитационной терапии	По показаниям – в зависимости от преобладающих жалоб	По показаниям – в зависимости от преобладающих жалоб.  При обнаружении повышения белка S100 более 90 нг/мкл рекомендуется назначение препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 по схеме: 1 таблетка 3 раза в день в течение двух месяцев
Санаторно-курортное лечение	Не ранее чем через 3 мес. после выписки, далее – 1 раз в год (по показаниям – чаще).	



## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

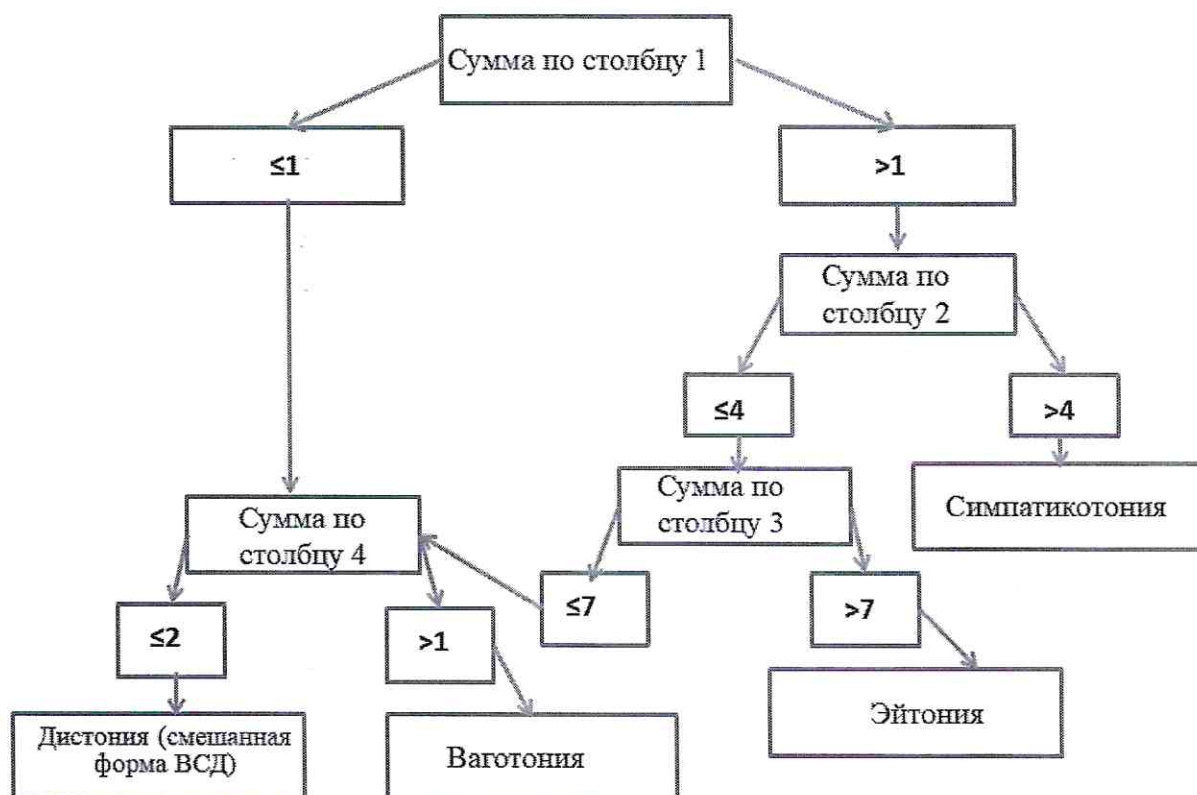
#### Определение ИВТ по модифицированным таблицам

А.М. Вейна и соавт. (1981).

Данные анамнеза и объективного исследования		Столбцы			
		1	2	3	4
1.	Цвет кожи бледный				
2.	Диффузная мраморность кожи				
3.	Потоотделение снижено				
4.	Сальность кожи значительная, угревая сыпь				
5.	Дермографизм красный, стойкий				
6.	Дермографизм белый				
7.	Температура по ОРВИ выше 38 <sup>0</sup> С				
8.	Ощущения зябкости не бывает				
9.	Пульс учащен (на 10% и более)				
10.	Систолическое АД нормальное				
11.	Систолическое АД снижено				
12.	Диастолическое АД снижено				
13.	Кардиалгий нет				
14.	Частые кардиалгии при эмоциональном возбуждении				
15.	III тон на верхушке при аускультации, на фонокардиограмме				
16.	I тон на верхушке (лежа) приглушен				
17.	Ощущений сердцебиения не бывает.				
18.	Вегетативных пароксизмов нет.				
19.	Вегетативные пароксизмы смешанные, вагоинсулярные.				
20.	Головокружений не бывает.				
21.	Погода не влияет на самочувствие.				
22.	Нет учащения дыхания при эмоциональном возбуждении.				
23.	Нет жалоб на нехватку воздуха, «вздохи».				
24.	Частые жалобы на «вздохи».				
25.	Частота мочеиспусканий 4-5 раз в сутки.				
26.	Дискинезия желчевыводящих путей.				
27.	Частые кожные аллергические реакции.				
28.	Сон беспокойный.				
29.	ЧСС на ЭКГ ниже нормы (на 10 % и более).				
30.	ЧСС на ЭКГ выше нормы (на 10 % и более).				
31.	Амплитуда зубца Р во II отведении более 2 мм.				
32.	Зубец Т в положении лежа ниже нормы.				
33.	Зубец Т в положении лежа высокий.				
34.	Зубец Т в положении лежа отрицательный.				

35.	ИН в покое меньше 30 усл. ед.				
36.	ИН в покое больше 90 усл. ед.				
Итого					

### Определение ИВТ



### Приложение 2

**Критерии оценки ВР по отношению  $ИН_2/ИН_1$  в зависимости от исходного вегетативного тонуса.**

Тип ВР	Нормальная симпатикотоническая	Гиперсимпатикотоническая	Асимпатикотоническая
<b>Ваготония</b>			
$ИН_1 < 30$	1,0-3,0	$> 3,0$	$< 1,0$
<b>Эйтония</b>			
$ИН_1 30-60$	1,0-2,5	$> 2,5$	$< 1,0$
$ИН_1 61-90$	0,9-1,8	$> 1,8$	$< 0,9$
<b>Симпатикотония</b>			
$ИН_1 91-160$	0,7-1,5	$> 1,5$	$< 0,7$
<b>Гиперсимпатикотония</b>			
$ИН_1 > 160$	0,7-1,1	$> 1,1$	$< 0,7$



### Приложение 3

#### Показатели нормальной реакции гемодинамики при КОП

Показатель	Исходная ЧСС, уд/мин.			Исходное систолическое АД, мм рт. ст.			Исходное диастолическое АД, мм рт. ст.		
	<75	75-90	>90	<90	95-110	115-120	<60	60-70	75-85
Максимальное учащение ЧСС в ортостазе, %	40	30	20						
Изменение систолического АД в ортостазе				От -5 до -15	От 10 до +15	От 10 до +10			
Изменение диастолического АД в ортостазе							От ±5 до ±20	От 0 до ±15	От 0 до ±10

### Приложение 4

#### Схема диспансеризации реконвалесцентов серозных менингитов (СПб.НИИДИ, 2012)

Параметры	Плеоцитозменее 300 кл/мкл		Плеоцитозболее 300 кл/мкл	
	ЛД <15 мм рт. ст.	ЛД >15 мм рт. ст.	ЛД <15 мм рт. ст.	ЛД >15 мм рт. ст.
Длительность наблюдения	Не менее 3-х лет; при наличии органической патологии ЦНС - сроки определяются индивидуально			
Наблюдение невролога	Через 1 мес. после выписки, затем – 1 раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)		Ежемесячно после выписки в течение 6-ти мес., затем – 1 раз в 3 мес. на первом и втором году, далее – один раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	
ЭЭГ	Через 3-6 мес. после выписки, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)		1 раз в 3 мес. весь период наблюдения	
Транскраниальная доплерография	1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	Через 3-6-9-12 мес. после выписки, далее - 1	1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	Через 3-6-9-12 мес. после выписки, далее - 1

		раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)		раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)
<b>МРТ ГМ</b>	По показаниям			
<b>Окулист</b>	Через 3 мес. после выписки, затем – раз в 6 мес., по показаниям – чаще			Раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес.
<b>Курсы реабилитационной терапии</b>	1 раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	1 раз в 3 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	1 раз в 2 мес. на первом году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)	1 раз в 3 мес. на первом и втором году, далее – 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще)
<b>Санаторно-курортное лечение</b>	Не ранее, чем через 3 мес. после выписки, далее - 1 раз в год (по показаниям – чаще)			



## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
2. Вейн, А.М. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева. – М., 1973. – 129 с.
3. Галактионова, М.Ю. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: вопросы диагностики, лечения, диспансеризации. Методические рекомендации / М.Ю. Галактионова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 48 с.
4. Гиллберг, К. Психиатрия детского и подросткового возраста [Текст] / К. Гиллберг, Л. Хеллгрэн. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 544 с.
5. Добрых, В.А. Дым лесных пожаров и здоровье [Текст] / В.А. Добрых, Т.А. Захарычева. – Хабаровск: Изд-во ГОУ ВПО ДВГМУ, 2009. – 201 с.
6. Ешмолов, С.Н. Клинико-лабораторные особенности и оптимизация терапии энтеровирусных менингитов у детей на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.09 [Текст] / Ешмолов Сергей Николаевич. – М.: ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. – 2013. – 24 с.
7. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году [Текст] / Н.И. Романенков, Л.Н. Голицына, М.А. Бичурина и соавт. // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – №4. – С. 124-133.
8. Корабельникова, Е.А. Опыт применения препарата тенотен детский для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований / Е.А. Корабельникова // Педиатрия. – 2014. – № 6. Т. 93. – С. 163-170.
9. Левин, О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник / О.С. Левин. – 10-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 368 с.

10. Левченко, Н.В. Результаты катamnестического наблюдения за детьми после гриппа A/H1N1/09 [Текст] / Н.В. Левченко, И.К. Богомолова, С.А. Чаванина // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №2. – С. 23-27.
11. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции [Текст] / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. – СПб, 2012. – 432 с.
12. Михайлова, Е.В. Психовегетативный синдром у детей после перенесенных нейроинфекций и способы его коррекции [Текст] / Е.В. Михайлова, Т.Г. Ильичева // Лечебное дело. – 2011. – №1. – С. 36-42.
13. Морозова, Н.С. Анализ заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации в сезон 2016 [Текст] / Н.С. Морозова, Ю.М. Михайлова // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень. – 2017. – №4. – С. 3-5.
14. Пронина, Е.В. К вопросу об организации отделений реабилитации для детей - реконвалесцентов инфекционных заболеваний / Е.В. Пронина, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова и др. // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13. – №4. – С. 50-55.
15. Протасеня, И.И. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Хабаровском крае за последние 10 лет [Текст] / И.И. Протасеня, Е.Ю. Сапега, С.В. Константинов // Дальневосточный мед. журн., 2017. №1. – С. 52-54.
16. Протасеня, И.И. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае [Текст] / И.И. Протасеня, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №3. – С. 70-72.
17. Протасеня, И.И. Энтеровирусная инфекция у детей (на примере Хабаровского края): автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.01.09 [Текст] / Протасеня Ирина Ивановна. – М.: ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2010. – 299 с.
18. Протасеня, И.И. Энтеровирусная инфекция у детей [Текст] / И.И. Протасеня. – LAP Lambert Academic Publishing / Германия. – 2015. – 274 с.



19. Самойлова, И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы // Журнал инфектологии. – 2017, Т.9. – №1. – С. 104-106.
20. Справочник Видаль 2018 / Под. ред. Толмачевой Е.А. // Видаль Рус. – 2018. – 1240 с.
21. Широкова, А.С. Когнитивные функции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит / А.С. Широкова // Научно-практическая конференция неврологов. XX Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». III Симпозиум «Современные возможности нейровизуализации»: материалы: СПб. – 2015. – С. 103.
22. Широкова, А.С. Клинико-иммунологические особенности подростков-реконвалесцентов энтеровирусного менингита / А.С. Широкова, Т.А. Захарычева, М.Ю. Флейшман, Г.Г. Обухова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – №2 (97). – С. 29-34.
23. Широкова, А.С. Особенности периода реконвалесценции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит / А.С. Широкова, Н.В. Скрипченко, Т.А. Захарычева, И.И. Протасеня // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – №3 (45). – С. 19-24.
24. Широкова, А.С. Преморбидные особенности и исходы энтеровирусного менингита у подростков / А.С. Широкова, Т.Г. Маховская, Т.А. Захарычева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – №2 (97). – С. 35-40
25. Энтеровирусная инфекция у детей: от прошлого к настоящему [Текст] / И.И. Протасеня, В.П. Молочный, О.Е. Троценко, В.И. Резник. – Хабаровск, 2010. – 292 с.
26. Bhigjee A.I. Adult aqueduct stenosis and diencephalic epilepsy. A case report [Text] / A.I. Bhigjee, F.R. Ames, G.S. Rutherford // J Neurol Sci. – 1985. – Vol. 71(1). – P. 77-89.
27. Carmel, P.W. Vegetative dysfunctions of the hypothalamus [Text] / P.W. Carmel // Acta Neurochir. – 1985. – Vol. 75(1-4). – P. 113-21.

28. Goddeau, R. Jr. Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia [Text] / R. Jr. Goddeau, S. Silverman, J. Sims // J Neurocrit Care. – 2007. – Vol. 7(3). – P. 217-20.
29. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings [Text] / D. Gazzolo, D. Grutzfeld, F. Michetti et al. // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 941
30. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury [Text] / J.A. Blackman, P.D. Patrick, M.L. Buck et al. // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61(3). – P. 321-8.
31. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes [Text] / D. Gazzolo, F. Michetti, M. Bruschettini et al. // Clin. Chem. – 2003. Vol. 49. – P. 967-70.
32. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life [Text] / D. Bouvier, C. Castellani, M. Fournier et al. // Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 44. – P. 927-9.
33. Talman, W.T. A hyperthermic syndrome in two subjects with acute hydrocephalus [Text] / W.T. Talman G. Florek, D.E. Bullard // Arch Neurol. –1988. – Vol. 45(9). – P. 1037-40.