

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ЭНЦЕФАЛОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.С. Егорова<sup>1</sup>, А.В.Климкин<sup>1</sup>, А.А. Вильниц<sup>1,2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, В.Б. Войтенков<sup>1,3</sup>, Ю.П. Васильева<sup>1</sup>, М.А. Бедова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

### Clinic and diagnosis of encephalopathy of critical conditions in children with infectious diseases

E.S. Egorova<sup>1</sup>, A.V. Klimkin<sup>1</sup>, A.A. Vilnits<sup>1,2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, V.B. Voitenkov<sup>1,3</sup>, Yu.P. Vasilyeva<sup>1</sup>, M.A. Bedova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

### Резюме

*Цель:* оценить функциональное состояние головного мозга при энцефалопатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями.

*Материалы и методы:* обследовано 75 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 мес. с инфекционными заболеваниями, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии клиники, разделенные на 2 группы: основную и группу сравнения. Критерии исключения: пациенты с детским церебральным параличом, органическими поражениями центральной нервной системы, нейроинфекциями и эпилепсией. Проводился ежедневный клинично-неврологический осмотр; исследование уровня нейроспецифических белков (NSE, белок S100) в сыворотке крови; электроэнцефалография; исследование вызванных потенциалов различных модальностей; ультразвуковое исследование зрительных нервов, нейровизуализация.

*Результаты:* в остром периоде заболевания у пациентов отмечалось наличие общинфекционных проявлений, развитие синдрома сепсиса, общемозговой симптоматики с нарушением сознания, а также судорожного синдрома. В основной группе показатели NSE у 87,5% детей были в пределах верхней границы нормы, уровни белка S100 — в разы выше таковых группы сравнения. В динамике у всех пациентов отмечалось нарастание уровня NSE, что коррелировало с сохраняющимися неврологическими симптомами в виде раздражительности, слабости, снижения когнитивных функций. В группе сравнения повышение NSE имело место у 53% детей, увеличение S100 — у 83%. К моменту выписки у 47% пациентов сохранялось повышение NSE и белка S100. По данным ЗВП, у 84% детей основной группы в остром периоде выявлено снижение амплитуды коркового ответа N2–P2 без достоверной динамики в дальнейшем, что сопровождалось выраженными клиническими проявлениями и позволило обосновать целесообразность диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими

### Abstract

*Purpose:* to assess the functional state of the brain in critically ill encephalopathy in children with infectious diseases.

*Materials and methods:* 75 patients aged from 1 month to 17 years 11 months with infectious diseases, who were in the intensive care unit of the clinic, were examined, divided into two groups: the main group and the comparison group. Exclusion criteria: patients with cerebral palsy, organic lesions of the central nervous system, neuroinfections and epilepsy. Conducted daily clinical and neurological examination; study of the level of neurospecific proteins (NSE, protein S100) in blood serum; electroencephalography; study of evoked potentials of various modalities; ultrasound examination of the optic nerves, neuroimaging.

*Results:* All patients had general infectious manifestations, the development of sepsis syndrome, cerebral systemic disorders with impaired consciousness, as well as convulsive syndrome. In the acute period of the disease in the main group, NSE values in 87.5% of children were within the upper limit of normal, S100 protein levels were many times higher than those in the comparison group. In dynamics, all patients showed an increase in the level of NSE, which correlated with persistent neurological symptoms in the form of irritability, weakness, and cognitive decline. In the comparison group, an increase in NSE occurred in 53% of children, an increase in S100 - in 83%. By the time of discharge, 47% of patients had an increase NSE and S100 protein. Visual evoked potentials in 84% of the children of the main group in the acute period, had a decrease the amplitude of the N2-P2 cortical response was revealed without significant dynamics in the future, which was accompanied by pronounced clinical manifestations, which made it possible to substantiate the expediency of dispensary observation of children who underwent a critical condition against the background of severe infectious pathology.

*Conclusion:* in infectious diseases in children that are not accompanied by inflammatory processes in the nervous system, but proceed with the development of a critical condition,

критическое состояние на фоне тяжелой инфекционной патологии.

*Заключение:* при инфекционных заболеваниях у детей, не сопровождающихся воспалительными процессами в нервной системе, но протекающих с развитием критического состояния, в исходах имеет место психоневрологический дефицит, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения таких пациентов в дальнейшем.

**Ключевые слова:** дети, инфекционные заболевания, энцефалопатия, критические состояния, церебральная недостаточность.

## Введение

Жизнеугрожающие критические состояния, требующие проведения экстренных реанимационных мероприятий, практически всегда сопровождаются церебральными нарушениями. Одной из основных задач реаниматологии является не только непосредственное спасение жизни больного, но и минимизация церебрального дефицита [1].

При инфекционных заболеваниях критические состояния (КС), требующие проведения реанимационных мероприятий, наиболее часто наблюдаются у детей, особенно первых лет жизни.

Под КС понимают состояние больного, в том числе развившееся на фоне ятрогенной патологии, при котором расстройства деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путём саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции [2]. Проводимая в ОРИТ агрессивная терапия, включающая ИВЛ, медикаментозная терапия, используемая для седации (в том числе опиоиды), кортикостероиды, антимикробные препараты (пенициллины, хинолоны и линезолид), а также лекарства, обладающие антихолинергической активностью (циметидин, ранитидин, аминазин), могут стать одной из основных причин развития острых нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [3].

Известна чрезвычайная чувствительность головного мозга к гипоксии, возникающей на фоне критического состояния. Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейронов и повреждение глиальных клеток. В последнее время растет число данных, свидетельствующих о том, что гибель клеток нейрональной и глиальной природы при ишемии мозга происходит в результате как некроза, так и апоптоза [4] либо некроптоза [5].

Повреждения ЦНС в остром периоде многих инфекционных заболеваний, в периоде ранней реконвалесценции, а также при снятии пациента с ИВЛ встречаются довольно часто и клиниче-

*there is a neuropsychiatric deficit in the outcomes, which necessitates follow-up follow-up of such patients in the future.*

**Key words:** children, infectious diseases, encephalopathy, critical conditions, cerebral insufficiency.

ски манифестируют как энцефалопатии (ЭП) [6]. В литературе большое внимание уделяется острым инфекционно-опосредованным энцефалопатиям, которые наиболее часто развиваются у детей. Под термином «Острая энцефалопатия» (ОЭП) подразумевается остро возникшее на фоне какого-либо инфекционного заболевания состояние, характеризующееся нарушением сознания продолжительностью более 12 ч, сопровождающееся судорогами и/или делирием без признаков воспалительного заболевания ЦНС [7, 8]. В основе ЭП лежат циркуляторная гипоксия, ишемия/реперфузия, нарастающий энергодефицит в клетках нейроглии, нарушение электровозбудимости, а также проявления нейротоксического эффекта экзогенных и эндогенных молекул. Высокая пластичность нервной системы позволяет в определенной степени компенсировать ее дисфункцию за счет активизации резервных нейронных сетей и формирования новых синаптических связей, стимуляции нейрогенеза и оптимизации нейрон-глиальных взаимоотношений. Вместе с тем, эти компенсаторные и восстановительные механизмы часто оказываются недостаточными. Результатом развития указанных нарушений становится необратимое повреждение ЦНС, клинически проявляющееся формированием сенсорной, моторной и когнитивной дисфункции [6].

При развитии критического состояния, в случаях, требующих проведения реанимационных мероприятий, перевода пациента на ИВЛ, к причинам, вызывающим ОЭП, дополнительно добавляются факторы, связанные с развитием СПОН, с побочным действием применяемых медикаментов, в том числе средств этиотропной терапии. В связи с вышесказанным предлагается выделение отдельной дефиниции для ЭП критических состояний (ЭПКС), определяющих церебральные нарушения у данной группы пациентов как нарушение функции ЦНС, возникшее при инфекционном заболевании, осложнившимся развитием критического состояния, требующего проведения ИВЛ, и/или состояние, возникшее после отлучения пациента от ИВЛ, при исключении воспалительных,

органических заболеваний ЦНС и врожденных метаболических нарушений.

ЭПКС проявляется изменением уровня сознания, судорогами с сохранением психоневрологического дефицита более 24 ч от начальных проявлений (либо от момента окончания ИВЛ) и сопровождается наличием изменений биоэлектрической активности головного мозга по данным нейрофункциональных исследований в периоде реконвалесценции.

Осуществление своевременной диагностики ЭПКС и ее прогнозирование являются актуальными задачами в связи с тем, что определяют своевременность назначения необходимой терапии, тем самым улучшая исходы заболевания. Однако нахождение пациента в критическом состоянии зачастую значительно затрудняет решение данной проблемы.

В настоящее время для оценки состояния церебральных структур применяются различные методы: транскраниальная доплерография (ТКДГ), УЗИ зрительных нервов, компьютерная, магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ/МРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ). Однако ни один из них не дает исчерпывающей информации, необходимой для качественной оценки степени тяжести повреждения ЦНС при инфекционных заболеваниях у детей. Данные методы диагностики позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, кровоизлияния), нарушения функциональной активности отдельных зон мозга [9].

Нарушения сосудистой ауторегуляции при ТКДГ указывают на то, что гемодинамические изменения играют существенную роль в течении ЭПКС. Установлено, что ранние проявления энцефалопатии сочетаются с выраженными нарушениями центральной регуляции гемодинамики. Однако доплерография также не может служить единственным диагностическим инструментом для ЭПКС, поскольку в некоторых случаях у больных с признаками ЭП описано отсутствие изменений перфузии головного мозга [10].

Изменения, выявляемые на ЭЭГ, также неспецифичны, кроме того, глубокая седация может вызвать постепенное замедление основных ритмов [11]. Следовательно, ЭЭГ у пациентов, находящихся под действием седативных препаратов, нельзя использовать с прогностической целью, поскольку изменения могут быть результатом использования этих препаратов. Данные по использованию нейроимиджа (МРТ/КТ) также противоречивы [12, 13].

Одними из основных нейрофизиологических методик, позволяющих получить относительно специфическую информацию о проведении им-

пульса по конкретным путям ЦНС, являются вызванные потенциалы (ВП) различных модальностей (АСВП, ЗВП, ССВП) [14]. С помощью данных методов оценивается реакция мозга на сенсорную стимуляцию, в том числе учитываются ответы, генерируемые подкорковыми структурами ствола мозга. Получение дополнительной информации о состоянии различных церебральных структур, даже в условиях медикаментозной седации, возможно с помощью исследования ЗВП [15].

Большой практический интерес представляет изучение органоспецифической энзимодиагностики поражений ЦНС при инфекционных заболеваниях у детей с определением биохимических маркеров повреждений клеток мозга в сыворотке крови [16, 17].

Большинство исследований, актуальных при гипоксических поражениях головного мозга, сосредоточены на определении нейрон-специфической енолазы (NSE), которая считается наиболее специфическим маркером повреждения нейронов, и на белке S100, который более специфичен для повреждения глиальных клеток [6, 18–20].

Клинико-прогностическое значение изменений концентрации белка S100 и NSE в сыворотке крови и ЦСЖ выявлено у детей с различными нейроинфекционными заболеваниями, а также используется для дифференциальной диагностики судорог [21, 22]. Выявлено достоверное повышение белка S100 ( $338,81 \pm 90,53$  нг/л) и NSE ( $6,52 \pm 3,63$  мкг/л) при всех формах КЭ, а также при менингитах различной этиологии [23–25].

Таким образом, для диагностики энцефалопатии могут использоваться как клинико-психиатрические методы исследования когнитивных функций головного мозга, лабораторные маркеры церебральной недостаточности, так и функциональные методы диагностики [26], однако в настоящий момент нет ни одного специфического маркера, указывающего на наличие ЭП. Поиск их является одной из главных задач исследований. Для диагностики ЭПКС, с учетом ее критериев, на сегодня достаточно клинической симптоматики, дополненной электрофункциональными данными. Однако не менее важной задачей является своевременное прогнозирование исхода ЭПКС у детей с целью коррекции тактики лечения пациента для улучшения исходов заболевания. Учитывая трудности оценки клинической симптоматики у детей особенно раннего возраста, важно комплексное использование дополнительных методов исследования (лабораторных и функциональных), которые будут играть первостепенную роль.

**Цель исследования** — оценка функционального состояния головного мозга при ЭПКС у детей с инфекционными заболеваниями, находящихся

в критическом состоянии, с использованием клинических, лабораторных и нейрофункциональных методов исследования

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 75 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес. с инфекционными заболеваниями, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

Клиническими признаками ЭПКС являлись: 1) наличие критического состояния с потребностью проведения ИВЛ; 2) нарушение сознания и/или судорожный синдром; 3) длительность церебральной дисфункции более 24 ч вне медикаментозной седации.

Пациенты с клиническими признаками ЭПКС и находившиеся на ИВЛ составили основную группу ( $n = 32$ ). Группу сравнения составили пациенты также с клиническими признаками ЭП, но без ИВЛ ( $n = 43$ ).

Из исследования были исключены пациенты с ДЦП, органическими поражениями ЦНС, нейроинфекциями и эпилепсией. У остальных детей не было документированных изменений ЦНС.

Все пациенты либо их родители дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводили:

1. Клинико-неврологический осмотр ежедневно, в остром периоде, через 8–12 мес. после выписки.

2. Исследование уровня нейроспецифических белков (NSE, белок S100) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE и белка S100 использовали тест-системы фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция. Исследования проводились в острый период при поступлении, а также в динамике, перед выпиской.

3. ЭЭГ (острый период, через 8–12 мес. после выписки), при проведении которой наложение электродов соответствовало международной схеме «10–20». Исследование проводилось в фоновом режиме в течение 15 мин без проведения функциональных проб. Оценивали характер как общих изменений и организации ритмов, их соответствие возрасту, так и патогномичных для энцефалопатий видов активности (периодическая активность, трехфазные волны).

4. Вызванные потенциалы: АСВП, ССВП, ЗВП (в острый период, перед выпиской из стационара, через 6–12 мес. после выписки). Исследование ВП проводилось по стандартным методикам [27–29].

5. УЗИ зрительных нервов (острый период, перед выпиской из стационара) и ТКДС магистральных сосудов головного мозга (острый период) проводилось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Mindrey M7 (Китай) линейным (5–15МГц) и секторным (1,5–3,5МГц) ультразвуковыми датчиками с использованием В-режима, дуплексного режима и режима цветного доплеровского картирования [30].

6. Экспертные методы визуализации (КТ/МРТ) в остром периоде.

7. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Анализ диагностической значимости ВП осуществлялся с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

При катamnестическом наблюдении за реконвалесцентами проводили оценку жалоб, клинической и неврологической симптоматики, а также оценивали наличие патологических изменений при проведении ЭЭГ и ЗВП через 12 мес. (нужно единообразие по обследованиям – через равные сроки).

### Результаты исследования и обсуждение

В нозологической структуре заболеваний в основной группе незначительно преобладали ОКИ, составившие 53% (ОРИ – 47%), тогда как в группе сравнения частота встречаемости ОКИ и ОРИ была приблизительно одинаковая (49% и 51% соответственно).

Среди пациентов в обеих группах преобладали дети от 1 мес. до 3 лет (62% в основной группе и 73% в группе сравнения), что объясняется наибольшей частотой острых кишечных и респираторных вирусных заболеваний в данной возрастной когорте.

У всех пациентов отмечалось наличие общеинфекционных проявлений, выраженность которых варьировала; развитие синдрома сепсиса имело место в 75% в основной группе и в 47% в группе сравнения.

Общемозговая симптоматика была представлена изменением уровня сознания: угнетением (в 66% и 53%), возбуждением, делирием в 25% и 14% в основной группе и группе сравнения соответственно.

Развитие судорожного синдрома в виде острых симптоматических судорог имело место в обеих группах; в основной группе в 38% случаев регистрировали статусное течение судорог (табл. 1).

Таблица 1

**Основные патологические синдромы у пациентов с ЭПКС основной группы и группы сравнения**

Синдром	Основная группа (n = 32) %/n	Группа сравнения (n = 43) %/n
Общеинфекционный	100/32	100/43
Синдром сепсиса	75/24	47/20
Угнетение сознания	66/21	53/23
Возбуждение, делирий	25/8	14/6
Острые симптоматические судороги	66/21	28/12
Судорожный статус	38/12	—

Тяжесть состояния при поступлении, а также прогрессирование дыхательной и церебральной недостаточности с последующим развитием ОГМ обуславливали необходимость проведения интенсивной терапии с переводом больных на ИВЛ, средняя длительность которой составила 5,7 дня.

С целью оценки нейронального повреждения и степени проницаемости ГЭБ проводилось определение нейронспецифических белков NSE и S100 в обеих группах.

Анализ показал, что в остром периоде заболевания в основной группе показатели NSE у 87,5% детей были в пределах верхней границы нормы и в среднем составили  $7,95 \pm 1,8$  нг/мл, максимально высокие значения (28 нг/мл) имели место лишь у одного ребенка раннего возраста (6 мес.), у которого заболевание окончилось летальным исходом. Напротив, уровни белка S100 в основной группе были в разы выше таковых у группы сравнения ( $634,4 \pm 256,2$  нг/л и  $193,9 \pm 103,2$  нг/л соответственно,  $p < 0,05$ ). В случае, закончившемся летальным исходом, показатели S100 в 15 раз (до 1088 нг/л) превышали нормальные значения (норма NSE —  $3,73 - 7,85$  нг/мл, S100 —  $27,8 - 67,4$  нг/л).

В динамике к моменту выписки из стационара у всех пациентов отмечалось нарастание уровня NSE (в среднем до  $12,7 \pm 3,1$  нг/мл), у 78% детей уровни S100 сохранялись и значительно превышали нормальные показатели ( $468 \pm 156$  нг/л), что коррелировало с сохраняющимися неврологическими симптомами в виде раздражительности, слабости, снижения когнитивных функций.

В группе сравнения повышение NSE имело место у 53% детей ( $n = 23$ ), увеличение S100 — у 83% детей ( $n = 35$ ), значения превышали норму в среднем в 2–4 раза и составили  $28,12 \pm 14,2$  нг/мл и  $210,7 \pm 95,4$  нг/л соответственно, лишь у 2 детей показатели S100 превышали норму более чем в 10 раз, что, вероятно, было обусловлено осложнившимся инфекционным процессом (ребенок с коклюшем, протекающим с несколькими эпизодами остановки дыхания, и ребенок с ОКИ, осложнившейся развитием хирургической патологии (острого аппендицита)). К моменту выписки в группе сравнения у 47% пациентов сохранялись повышения NSE, в ряде случаев (23%/10) показатели были в 2–3 раза выше, чем при поступлении. При исследовании перед выпиской уровня содержания белка S100 сохранялась тенденция к его повышению: у 47% — значения были выше, чем при поступлении и составили в среднем  $354,14 \pm 156,3$  нг/л, у 30% больных уровень S100 не изменялся ( $184,3 \pm 93,2$  нг/л). Нормализацию показателей S100 и NSE к моменту выписки из стационара отмечали только у 9% детей (табл. 2).

Для неинвазивной оценки выраженности ВЧГ и диагностики признаков отека головного мозга применяли метод УЗИ зрительного нерва (ЗН).

Исследования показали, что изменения толщины ЗН коррелирует с выраженностью внутричерепной гипертензии, а оценка визуальных характеристик ЗН позволяет заподозрить наличие отека головного мозга.

Таблица 2

**Показатели нейронспецифических белков у детей с энцефалопатиями в основной группе и группе сравнения в острый период и при выписке из стационара**

Показатель	1-е сутки		7–14-е сутки	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
NSE, нг/мл	$13,95 \pm 3,4$	$12,7 \pm 3,1$	$11,8 \pm 2,6$	$9,4 \pm 1,8$
S100, нг/л	$634,4 \pm 256,2$	$193,9 \pm 103,2$	$355,8 \pm 108,4$	$248,5 \pm 101,4$

$p > 0,05$ .

В ходе предшествующих исследований была определена толщина зрительного нерва у детей в норме, которая составила  $5,0 \pm 0,67$  мм (4,1 – 6,0). Повышение внутричерепного давления сопровождалось утолщением ЗН  $5,9 \pm 0,62$  мм (4,7 – 7,2); при декомпенсации ВЧГ, развитии ОГМ ширина ЗН составила  $6,5 \pm 0,43$  (6,0 – 7,2), визуально отмечалась потеря четкости его контуров.

При проведении ТКДС у 14% детей значимых изменений гемодинамики выявлено не было. Показатели кровотока укладывались в допустимые возрастные интервалы. У 35% пациентов отмечалось повышение скоростных показателей артериального кровотока, повышение индексов сопротивления с последующей нормализацией показателей, что свидетельствовало о спазме артериального русла. У 51% выявлена венозная дисциркуляция (рис. 1).

При выявлении высокой скорости артериального кровотока по СМА выше 180 см/с, увеличении скорости венозного кровотока по венам Розенталя до 20 см/с, верхнему сагиттальному синусу выше 40 см/с, прямому синусу выше 40 см/с, повышении индекса сопротивления в артериях до 0,8, в венах до 0,5 в сочетании с размерами толщины зрительного нерва и его оболочек у детей в возрасте 1 мес. – 5 лет до 5,5 мм, в возрасте от 5 до 18 лет до 5,7 мм и расширении вен на глазном дне диагностировалась внутричерепная гипертензия в стадии компенсации, имевшая место у 30% пациентов.

При проведении ТКДГ перед выпиской, а также через 12 мес. значимых изменений не было выявлено. В связи с этим был сделан вывод, что данный метод может использоваться только в остром периоде заболевания и не помогает в диагностике отдаленных последствий ЭПКС.

У ребенка, находящегося на ИВЛ, проводимой с использованием медикаментозной седации, необходимо адекватно оценивать степень церебральной недостаточности и попытаться определить вероятный прогноз церебральных нарушений для его дальнейшего развития. С этой целью всем пациентам была выполнена ЭЭГ, на которой

88% ( $n = 28$ ) основной группы имели грубое снижение амплитуды спектра. Было характерно значительное нарастание частот в медленно-волновом диапазоне с преимущественной выраженностью тета-волн, а также наличие трехфазных волн.

В основной группе изменения на ЭЭГ имели место у 56% детей ( $n = 24$ ). При выписке из стационара ЭЭГ-изменения сохранялись. В катамнезе через 12 мес. после выписки в основной группе 63% детей имели патологические изменения на ЭЭГ в виде острых волн, нерегулярного альфа-ритма. Прямой корреляции между изменениями на ЭЭГ и симптоматикой не выявлялось, но в основной группе чаще имело место наличие неврологического дефицита в виде синдрома гиперактивности и дефицита внимания (53%), задержки речевого развития (27%), формирования симптоматической эпилепсии (20%). В группе сравнения только в 23% ( $p < 0,05$ ) случаев отмечались подобные изменения, сопровождающиеся легкими неврологическими проявлениями в виде повышенной утомляемости, нарушений сна и метеозависимости.

Однако, учитывая, что достоверность ЭЭГ во многом зависит от воздействия препаратов, используемых для медикаментозной седации, особенно при нахождении ребенка на ИВЛ, полученные результаты были расценены как неспецифичные.

В связи с этим было проведено исследование ВП различной модальности (акустические – АСВП, соматосенсорные – ССВП, зрительные – ЗВП), которые показали, что менее всего подвержены ятрогенному воздействию лекарственных веществ ЗВП, имеющие высокую чувствительность и специфичность.

По данным ЗВП, у 84% ( $n = 27$ ) детей основной группы в 1–5-е сутки от начала госпитализации отмечалось достоверное снижение амплитуды коркового ответа N2–P2 ( $6,4 \pm 2,8$  мкВ,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения также отмечалось снижение амплитуды коркового ответа N2–P2, однако показатели были выше ( $10,8 \pm 3,4$  мкВ,  $p < 0,05$ ).

При проведении повторного исследования ЗВП на 10–14-е сутки достоверной динамики в основ-

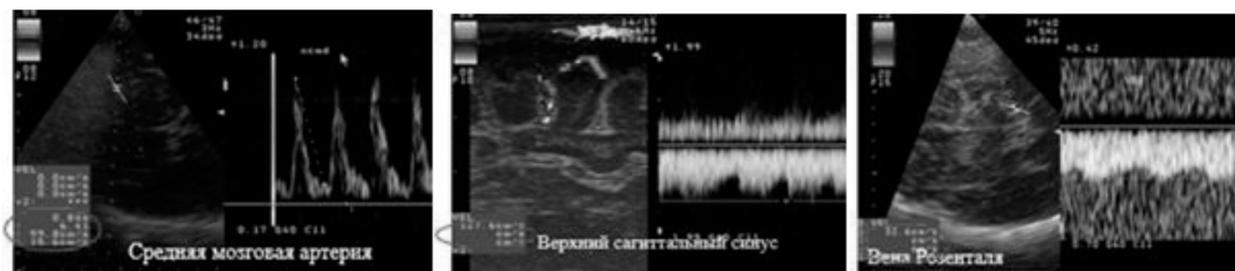


Рис. 1. Показатели церебрального кровотока при ЭПКС у детей

ной группе не отмечалось, что сопровождалось выраженными клиническими проявлениями энцефалопатии в виде:

1) церебрастенического синдрома (эмоциональная лабильность, головные боли, различной интенсивности, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 94% (n = 30);

2) признаков подкорковых нарушений (гиперкинезы – 60%, n = 19), корковых нарушений (повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения, утрата приобретенных навыков 78% (n = 25));

3) очаговой симптоматики в виде глазодвигательных нарушений (косоглазия) – 25% (n = 8).

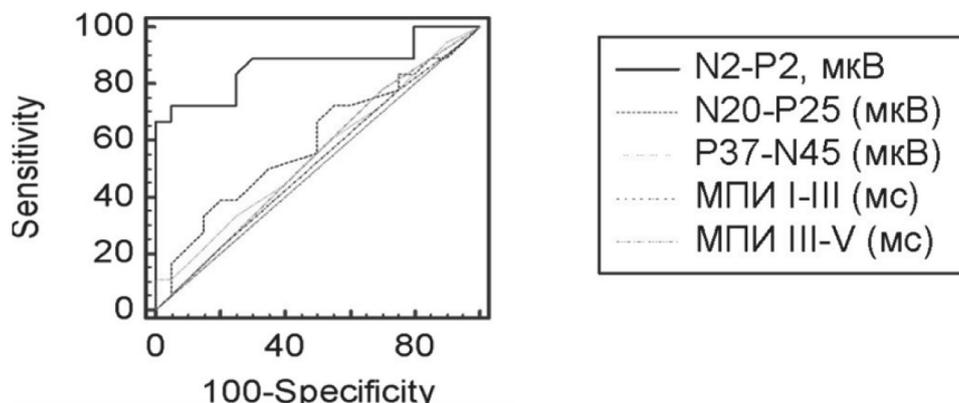
Подкорковая симптоматика сохранялась в течение  $10 \pm 1,4$  дней (табл. 3).

В результате статистического анализа было установлено, что снижение коркового потенциала N2–P2 при ЗВП на вспышку < 6,7 мкВ на 5-е сутки после начала критического состояния указывает на развитие ЭПКС (очень хорошая модель, AUC 0,865, чувствительность 72,2%, специфичность 95%). Параметры АСВП и ССВП имели низкую чувствительность и специфичность (рис. 2).

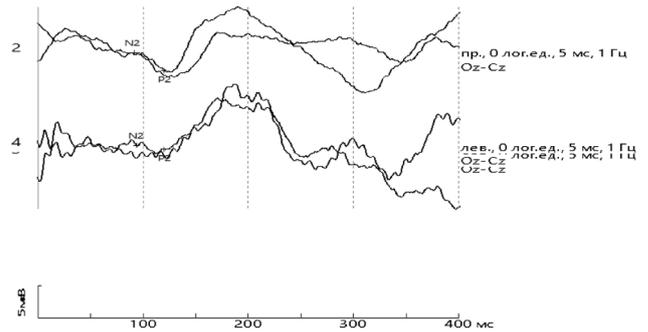
В периоде реконвалесценции отмечалась тенденция к увеличению амплитуд N2–P2. У 40% пациентов эти изменения сохранялись и по прошествии 9–12 мес. после выписки, что сопровождалось поведенческими нарушениями, астеническим синдромом (рис. 3, 4).

Показания к нейровизуализации определялись наличием судорожного статуса либо фокальным компонентом судорог, стойкой неврологической симптоматикой вне седации, длительным сохранением общемозговых нарушений, а также для исключения воспалительных очагов в ЛОР-органах.

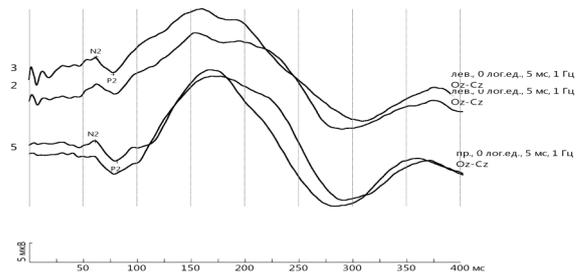
Исследования были проведены 15 пациентам (только КТ – n = 10, только МРТ – n = 5, КТ и МРТ n = 7 пациентов).



**Рис. 2.** ROC-анализ параметров ЗВП, ССВП, АСВП в отношении риска развития ЭПКС у детей без нейроинфекций: N2–P2, мкВ – амплитуда потенциала нейронов зрительного анализатора; N20–P25, мкВ – амплитуда потенциала нейронов постцентральной извилины (верхние конечности); P37–N45, мкВ – амплитуда потенциала нейронов постцентральной извилины (нижние конечности); МПИ I–III, мс – межпиковый интервал проведения (слуховой нерв – Варолиев мост); МПИ III–V, мс – межпиковый интервал проведения (Варолиев мост – средний мозг)



**Рис. 3.** ЗВП у девочки 3 лет с ЭПКС на 14-е сутки, корковый потенциал N2–P2 с 2 сторон 4 мкВ



**Рис. 4.** ЗВП у девочки 3 лет с ЭПКС на 9-й месяц после заболевания, корковый потенциал N2–P2 с 2 сторон 7 мкВ (норма >10 мкВ)

Анализ результатов показал, что при проведении КТ ни у одного ребенка из исследованных не было выявлено патологических изменений, как и при проведении МРТ-исследований у 13 из 15 детей.

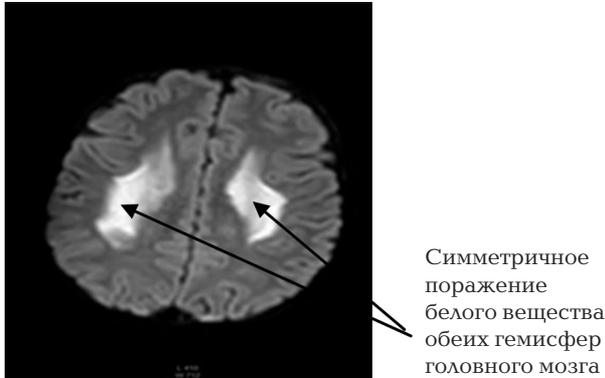
У 2 пациентов на МРТ, проведенной на 5–7-е сутки от появления симптоматики (после стабилизации и выведения из критического состояния), выявлялись патологические изменения МР-сигнала: в 1 случае – характерные для PRES-синдрома (задней обратимой энцефалопатии), крайне редко встречающейся в детском возраст-

Таблица 3

Характеристика изменений на ЭЭГ и ЗВП у детей с ЭПКС в остром периоде и в катамнезе

Показатель	Основная группа (n = 32)			Группа сравнения (n = 43)	
	Острый период	К моменту выписки из стационара	Через 12 мес.	Острый период	К моменту выписки из стационара
ЭЭГ	Грубое снижение амплитуды спектра, значительное нарастание частот в медленно-волновом диапазоне с тета-волнами, наличие трехфазных волн – 88%	Сохранение изменений на ЭЭГ и ЗВП у 90% Отсутствие патологических изменений на ЭЭГ – у 10%	Патологические изменения на ЭЭГ в виде острых волн, нерегулярного альфа-ритма – 63%	Отсутствие патологических изменений – 44%. Замедление альфа-ритма с появлением тета-активности, медленная фоновая активность – 56%	Сохранение изменений на ЭЭГ и ЗВП у 10% Отсутствие патологических изменений на ЭЭГ – у 95%
ЗВП	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ – 40%	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <8,2 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <8,2 мкВ
Клинические проявления	Нарушение сознания до комы, судорожный статус, гиперкинезы, тремор, очаговая симптоматика	Церебрастенический синдром: эмоциональная лабильность, головные боли, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 94%; гиперкинезы – 60%, корковые нарушения: повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения, утрата приобретенных навыков – 78%. Очаговая симптоматика – 25%	Эпилепсия (10%) Темповая задержка речевого развития (17%) Сохранение гиперкинезов (13%) с поведенческими нарушениями, астеническим синдромом	Нарушение сознания, судороги, гиперкинезы, тремор, легкие когнитивные нарушения	Церебрастенический синдром: эмоциональная лабильность, головные боли, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 67%; гиперкинезы – 16%, повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения – 35%
					Через 12 мес. Острые волны, нерегулярный альфа-ритм – 23%

те, в другом — МР-картина симметричного поражения белого вещества глубоких отделов обеих гемисфер головного мозга и мозолистого тела на уровне валика и колена с признаками цитотоксических изменений участков (рис. 5, 6).



**Рис. 5.** Обширное поражение белого вещества глубоких отделов обеих гемисферах головного мозга с признаками цитотоксических изменений, с ограничением диффузии (ИКД снижен до  $0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ )



**Рис. 6.** PRES синдром, у ребенка 8 лет, выявленный на 7-е сутки от начала заболевания

В обоих случаях изменения полностью регрессировали при контрольных исследованиях (проведенных через 10 и 18 суток соответственно).

### Обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у детей при острых инфекционных заболеваниях, осложненных различными КС, требующими проведения интенсивной терапии и экстренных реанимационных мероприятий, существуют риски формирования ЭПКС, церебральные нарушения при которых выявляются не только в острейшем периоде, но и после купирования КС и отлучения пациента от ИВЛ в периоде реконвалесценции, и проявляются нарушением сознания, судорогами, гиперкинезами, сопровождаясь патологическими изменениями при нейروفункциональных исследованиях. Безусловно, на особенности течения заболевания влияет множество различных факто-

ров, в том числе преморбидный фон, наследственная предрасположенность и др. [31 – 33].

Учитывая сложности, связанные с точной оценкой психоневрологического статуса у пациентов с критическими состояниями, особенно в раннем детском возрасте, в связи с недостаточной эффективностью отдельно используемых методов, для наиболее полного представления о степени поражения ЦНС и прогнозирования исхода заболевания необходимо проводить комплексное обследование данной когорты пациентов.

Оценка функционального состояния головного мозга у детей с ЭПКС требует комплексной диагностики, с использованием как ТКДС, ЭЭГ-исследования, так и ВП. Данные, полученные при применении УЗ-методов исследования, носят неспецифичный характер и позволяют диагностировать изменения ВЧД, но для диагностики ЭПКС и прогнозирования исходов малоинформативны. Изменения на ЭЭГ свидетельствуют о наличии функциональных изменений головного мозга не только в остром периоде заболевания, но и в периоде реконвалесценции, что коррелирует с формированием неврологического дефицита.

Наиболее высокую чувствительность и специфичность имеют зрительные ВП, которые могут использоваться как в остром периоде заболевания, так и для прогнозирования психоневрологических проблем у пациентов в будущем после перенесенного тяжелого инфекционного заболевания.

В связи с тем, что одним из первых компонентов нервной ткани головного мозга, реагирующих на гипоксию, является микроглиальное окружение нейронов, а у детей с тяжелой инфекционной патологией, протекающей с развитием критического состояния, содержание белка S100 и NSE достоверно увеличивается, нельзя исключить и роль эксайтотоксичности в патогенезе ЭПКС; гипоксически-ишемические процессы способствуют повреждению глиальных клеток, повышению проницаемости ГЭБ, что может объяснять рост уровня белка S100B в сыворотке крови [34, 35].

Выявленные нормальные показатели NSE в остром периоде заболевания у детей, находившихся в критическом состоянии и потребовавших проведения ИВЛ, вероятно, могут быть обусловлены его более поздней выработкой вследствие подавления иммунной системы организма на фоне развития тяжелого инфекционного процесса и дальнейшим резким выбросом его в кровь, что свидетельствует о более позднем, но выраженном вовлечении в процесс мозговой ткани и нарушении целостности ГЭБ. Быстрое нарастание NSE, которое было определено в остром периоде инфекционных заболеваний, указывает на массовую гибель нейронов [36, 37].

Увеличение S100 в основной группе как в остром периоде заболевания, так и в динамике свидетельствуют об активации микроглии и появлении необратимых структурных изменений в мозговой ткани [38].

Значительное увеличение показателей NSE и S100, в десятки раз превышающие нормальные значения, выявленные у ребенка 6 мес. с летальным исходом, вероятно, можно расценивать в качестве маркера неблагоприятного прогноза. С.Н. Ералиной и др. (2010) описано, что S100 проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации (менее 105 нг/мл) и нейротоксическую активность при высоких концентрациях. Повышенные показатели S100 обнаруживаются у пациентов с травматическими повреждениями головного мозга в течение всего периода повреждения. Уровень повышения S100 выше 300 нг/мл ассоциирован с неблагоприятным течением заболевания. Показатели же NSE увеличиваются по мере прогрессирования процесса гибели нейронов [39].

Выявленные факты увеличения нейронспецифических белков в крови пациентов в периоде ранней реконвалесценции с сохранением патологических изменений по данным функциональной диагностики у большей части детей основной группы должен настораживать в отношении отсутствия нормализации церебрального гомеостаза и обосновывает необходимость диспансерного наблюдения за такими пациентами с пролонгированным назначением препаратов церебропротективного и ноотропного действия и после выписки из стационара.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что церебральные нарушения у детей при инфекционных заболеваниях с формированием психоневрологического дефицита в исходе имеют место не только при нейроинфекциях, но и при различных по природе критических состояниях в случаях, не сопровождающихся воспалительными процессами в структурах ЦНС, требующих проведения реанимационной поддержки и агрессивной многокомпонентной медикаментозной терапии.

Учитывая современные реалии, авторы понимают, что не во всех стационарах возможно проведение всего комплекса предлагаемых исследований. Однако собственные наблюдения свидетельствуют о том, что все дети с инфекционными заболеваниями, требующими проведения в острый период болезни интенсивной терапии, и особенно при наличии критических состояний, нуждаются в диспансерном наблюдении не только педиатра и инфекциониста, но и невролога для своевременного выявления психоневрологических проблем.

### Литература

1. Заржецкий, Ю.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования) / Ю.В. Заржецкий, А.В. Волков // *Общая реаниматология*. — 2012. — Т. 8, № 4. — С. 55–68.
2. Спирин, А.В. Общая патология критических, терминальных и постреанимационных состояний (лекция) / А.В. Спирин // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — № 9(5). — С. 127–131
3. Егорова, Е.С. Оценка функционального состояния головного мозга у детей с энцефалопатией критического состояния на фоне инфекционных заболеваний. Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация / Е.С. Егорова [и др.] // *Сборник статей и тезисов Девятой всероссийской научно-практической конференции с международным участием 25–26 ноября 2021/ под ред. В.Б. Войтенкова, Е.В. Екушевой, Н.В. Скрипченко*. — СПб: ООО «Оборудование для нейрофизиологии и функциональной диагностики», 2021. — С. 5–14.
4. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // *Neurol. Res. Int.* 2012; 2012:9 Article ID 867531
5. Моргул, А.В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А.В. Моргул [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2013. — № 3. — С. 3–11.
6. Скрипченко, Н.В. Энцефалопатии критических состояний: проблема и пути решения / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Российский неврологический журнал*. — 2020. — № 25 (4). — С. 51–59. — <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59>
7. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 16. 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 265564256;
8. The research committee on the clarification of etiology and on the establishment of therapeutic and preventive measures of influenza encephalopathy, *Guideline for Influenza Encephalopathy*, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan 2009; 1–22
9. Таранушенко, Т.Е. Уровни белков нейрональной и глияльной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т.Е. Таранушенко [и др.] // *Педиатрия*. — 2010. — № 89 (1). — С. 25–31.
10. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*. 2014; 2014: 16. Article ID 762320. <https://doi.org/10.1155/2014/762320>
11. Benedetti G.M., Silverstein F.S., Rau S.M. et al. Sedation and analgesia influence electroencephalography monitoring in pediatric neurocritical care. *Pediatr Neurol* 2018; 87:57-64. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2018.05.001
12. Koksel Y., McKinney A.M. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances. *Am J Neuroradiol.* 2020; 41:1328–38. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6634>;
13. Imamura Y. Hori S., Matsumoto N., Yamakawa K., Nakagawa J. et al. Septic encephalopathy. In book: *Encephalitis, Encephalomyelitis and Encephalopathies* 2013:163-176
14. Rothstein T.L. The utility of median somatosensory evoked potentials in anoxic-ischemic coma. *Rev Neurosci* 2009; 20:221-33. doi: 10.1515/revneuro.2009.20.3-4.221
15. Скрипченко, Н.В. Тяжелое инфекционное заболевание как предиктор развития энцефалопатии критического состояния у детей (клинический случай) / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Медицинские новости Грузии*. — 2021. — № 6 (315). — С. 66–73

16. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neonatology*. 2010; 97(1):41-44.
17. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 4:101-104
18. патент WO2020223462 (biomarker panel for sepsis encephalopathy)
19. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S. et al. Neurological injury markers in children with septic shock, *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (3) 245–251. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181727b22>.
20. Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.G.S. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis, *J. Crit. Care* 2016; 36: 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.012>
21. Галиева, Г.Ю. Изменения содержания нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейринфекций у детей / Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Т.Ю. Бедарева // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2010. — № 82 (4). — С. 29–31.
22. Shi L-M, Chen R-J, Zhang H, Jiang C-M, Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin -1 $\beta$  and erythropoietin concentrations in children after seizures. *Gong J Child's Nervous System*. 2017; 33(5):805-811
23. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — № 62 (4). — С. 204–210. — DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210>.
24. Peng Q.-L. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *International Journal of Neuroscience*. 2016; 127 (1): 1-9.
25. Zhang, L.Y. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (4): 380-383
26. Feng Q., Wu L., Ai Y.H., Deng S.Y., Ai M.L. et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017; 56:747–51
27. Емелина, Д.А. Методика вызванных потенциалов головного мозга в исследовании специфических расстройств речи у детей / Д.А. Емелина, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2019. — № 29 (2). — С. 104–111.
28. Войтенков, В.Б. Акустические стволые вызванные потенциалы в прогнозировании восстановления нарушенных функций после перенесенного остро бактериального менингита у детей / В.Б. Войтенков // *Журнал инфектологии*. — 2016. — № 8 (3). — С. 53–58.
29. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. — Иваново: Изд.-полигр. комплекс «Пресс-Сто», 2011. — 532 с.
30. Остапенко, Б.В. Современные методики мониторинга внутричерепного давления / Б.В. Остапенко [и др.] // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2019. — № 21(4). — С. 472–485.
31. Афанасьева, О.И. Отягощенный преморбидный фон как фактор риска неблагоприятного течения гриппа у детей / О.И. Афанасьева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2011. — № 10 (4). — С. 25–28.
32. Grant C.C., Emery D., Milne T., Coster G., Forrest C.B. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(5): 402-412;
33. Есипова А.В., Коричкина Л.Н. Факторы риска преморбидного фона у детей с неотложными состояниями. <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16140/>
34. Зарубин, А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии / А.А. Зарубин [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2017. — № 2 (114). — С. 95–101.
35. Голубова, Т.Ф. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра / Т.Ф. Голубова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — № 119 (12). — С. 76–83. — <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912176>
36. Рогаткин, С.О. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии / С.О. Рогаткин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2011. — № 1. — С. 27–32.
37. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 2012; 101(3): 319-323.
38. Маркевич, К.А. Прогностическое значение структурного белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.А. Маркевич. — М., 2005. — 24 с.
39. Ералина, С.Н. Мониторинг исследования маркеров повреждения мозга белка s-100 и нейроспецифической енолазы для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы / С.Н. Ералина [и др.] // *Медицина и экология*. — 2010. — № 3. — С. 159–162

## References

- Zarzhetskiy Yu. V., Volkov A. V. Nekotorye voprosy patogeneza i terapii terminal'nykh i postreanimatsionnykh sostoyaniy (eksperimental'nye issledovaniya). *Obshchaya reanimatologiya*, 2012, 8; 4: 55-68 (in Russian)
- Spirin A.V. Obshchaya patologiya kriticheskikh, terminal'nykh i postreanimatsionnykh sostoyaniy (lektsiya). *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9(5): 127-31 (in Russian)
- Egorova E.S., Klimkin A.V., Vil'nits A.A., Skripchenko N.V., Voytenkov V.B., Bedova M.A. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya golovnogo mozga u detey s entsefalopatiey kriticheskogo sostoyaniya na fone infektsionnykh zabolovaniy. *Klinicheskaya neyrofiziologiya i neyroreabilitatsiya / Sbornik statey i tezisov Devyatoy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem / pod red. Voytenkova V.B., Ekushevoy E.V., Skripchenko N.V.* — 25–26 noyabrya 2021, SPb: OOO «Oborudovanie dlya neyrofiziologii i funktsional'noy diagnostiki», 5-14 (in Russian)
- Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // *Neurol. Res. Int.* 2012; 2012:9 Article ID 867531
- Morgun A. V., Ovcharenko N. V., Taranushenko T. E., Ustinova S. I., Okuneva O. S. i dr Markery apoptoza i neyrospetsificheskie belki v diagnostike perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 3: 3-11 (in Russian)
- Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Egorova E.S., Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Bedova M.A. Entsefalopatii kriticheskikh sostoyaniy: problema i puti resheniya. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(4):51-9 (in Russian)

7. Huang Y., Chen R., Jiang L., Li S., Xue Y. Basic research and clinical progress of sepsis-associated encephalopathy. *Journal of Intensive Medicine*. 2021; 1: 90 – 5
8. The research committee on the clarification of etiology and on the establishment of therapeutic and preventive measures of influenza encephalopathy, Guideline for Influenza Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan 2009; 1 – 22
9. Taranushenko T.E., Okuneva O.S., Dem'yanova I.M. i dr. Urovni belkov neyronal'noy i glial'noy prirody v krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii. *Pediatrics*. 2010; 89(1):25-31. (in Russian)
10. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*. 2014; 2014: 16. Article ID 762320.
11. Benedetti G.M., Silverstein F.S., Rau S.M. et al. Sedation and analgesia influence electroencephalography monitoring in pediatric neurocritical care. *Pediatr Neurol* 2018; 87:57-64.
12. Koksel Y., McKinney A.M. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances. *Am J Neuroradiol*. 2020; 41:1328 – 38.
13. Imamura Y. Hori S., Matsumoto N., Yamakawa K., Nakagawa J. et al. Septic encephalopathy. In book: *Encephalitis, Encephalomyelitis and Encephalopathies 2013*:163-176
14. Rothstein T.L. The utility of median somatosensory evoked potentials in anoxic-ischemic coma. *Rev Neurosci* 2009; 20:221-33.
15. Skripchenko N.V., Egorova E.S., Vil'nits A.A., Skripchenko E.Yu. Tyazheloe infektsionnoe zabolovanie kak prediktor razvitiya entsefalopatii kriticheskogo sostoyaniya u detey (klinicheskiy sluchay). *Meditsinskie novosti Gruzii*. 2021; 6(315): 66-73 (in Russian)
16. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neonatology*. 2010; 97(1):41-4.
17. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2012; 4:101-04
18. Elie, Marie, C. Cohen, Scott, A. Yang, Zhihui wang, Kevin Ka, W. Inventors. Biomarker panel for sepsis encephalopathy. United States patent US WO2020223462 05.11.2020
19. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S. et al. Neurological injury markers in children with septic shock, *Pediatr. Crit. Care Med*. 2008; 9 (3) 245 – 51.
20. Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.G.S. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis, *J. Crit. Care* 2016; 36: 18 – 23.
21. Galieva, G.Yu. Izmeneniya sodержaniya neyron-spetsificheskoy enolazy i belka S100 v krovi i likvore v ostrom periode kleshchevykh neyroinfektsiy u detey. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010;82(4): 29-31 (in Russian)
22. Hui C., Yong C, Zhong, J. M. Detection and diagnostic value of serum NSE and S100B protein levels in patients with seizures associated with mild gastroenteritis. A retrospective observational study. *Medicine*. 2020; 99 (48): 234-39. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023439>
23. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Monakhova N.E., Grigor'ev S.G. Markery povrezhdeniya neyronov i glii v tserebrospinal'noy zhidkosti pri meningitakh u detey. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(4): 204-10 (in Russian)
24. Peng Q.-L. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *International Journal of Neuroscience*. 2016; 127 (1): 1-9.
25. Zhang, L.Y. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (4): 380-83
26. Feng Q., Wu L., Ai Y.H., Deng S.Y., Ai M.L. et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017; 56:747 – 51
27. Emelina D.A., Makarov I.V., Gasanov R.F. Metodika vyzvannykh potentsialov golovnogogo mozga v issledovanii spetsificheskikh rasstroystv rechi u detey. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2019, 29 (2): 104-11. (in Russian)
28. Voytenkov V.B., Vil'nits A.A., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G., Klimkin A.V., Aksenova A.I. Akusticheskie stvolovye vyzvannye potentsialy v prognozirovanii vosstanovleniya narushennykh funktsiy posle perenesennogo ostrogo bakterial'nogo meningita u detey. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8(3): 53-8. (in Russian)
29. Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudeniy) / V.V.Gnezditskiy, O.S.Korepina. – Ivanovo: Izd.-poligr.kompleks «PressSto», 2011. – 532 s. (in Russian)
30. Ostapenko B.V., Voytenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V., Vasil'eva Yu.P., Klimkin A.V., Bedova M.A. Sovremennye metodiki monitoringa vnutricherepnogo davleniya. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2019; 21(4): 472-85 (in Russian)
31. Afanas'eva O.I., Koroleva E.G., Drinevskiy V.P., Golovacheva E.G., Mil'kint K.K., Nikitina E.A., Afanas'eva V.S. Otyagoshchennyy premorbidnyy fon kak faktor riska neblagopriyatnogo techeniya gripa u detey. *Detskie infektsii*. 2011; 10(4):25-8 (in Russian)
32. Grant C.C., Emery D., Milne T., Coster G., Forrest C.B. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in preschool-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(5): 402-12;
33. Esipova A.V., Korichkina L.N. Faktory riska premorbidnogo fona u detey s neotlozhnymi sostoyaniyami. <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16140/> (in Russian)
34. Zarubin A.A., Mikheeva N.I., Filippov E.S., Belogorova T.A., Vanyarkina A.S., Shishkina A.A. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh, rozhdennykh v tyazheloy asfiksii. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2017; 2(114):95-101. (in Russian)
35. Golubova T.F., Tsukurova L.A., Korsunskaya L.L., Osipy-an R.R., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. Belok S100V v krovi detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12):76-83 (in Russian)
36. Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtyareva M.G. i dr. Sovremennyy podkhod k tserebroprotektornoy terapii nedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii intensivnoy terapii // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2011;1:27-32 (in Russian)
37. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr*. 2012; 101(3): 319-23.
38. Markevich K.A. Prognosticheskoe znachenie strukturnogo belka S-100 pri gipoksicheskikh porazheniyakh mozga v neonatal'nom periode: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2005. – 24 s. (in Russian)
39. Eralina S. N., Pugach O. M., Tobulbaeva A. A., Kuda-baev E. Sh. Monitoring issledovaniya markerov povrezhdeniya mozga belka s-100 i neyropsificheskoy enolazy (NSE) dlya opredeleniya prognoza i techeniya cherepno-mozgovoy travmy. *Meditsina i ekologiya*. 2010; 3: 159-62 (in Russian)

*Сведения об авторах:*

*Егорова Екатерина Сергеевна* – научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: kate\_inf@mail.ru

*Климкин Андрей Васильевич* – старший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-38-23, e-mail: klinkinpark@mail.ru.

*Вильниц Алла Ароновна* – старший научный сотрудник, руководитель отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru.

*Скрипченко Наталья Викторовна* – заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

*Войтенков Владислав Борисович* – заведующий отделением функциональной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vlad203@inbox.ru

*Васильева Юлия Петровна* – старший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vasiliev.yar@gmail.com

*Бегова Мария Алексеевна* – младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: dr.Bedova@yandex.ru