



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХАРАКТЕРА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИСХОДОВ ВЕТРЯНОЧНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева¹, Т.В. Бессонова¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, Н.В. Скрипченко², И.Б. Петров¹, Н.В. Марченко², А.А. Жирков¹

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Current possibilities of laboratory diagnostics of cerebral injury pattern and outcomes of Varicella encephalitis in children

L.A. Alekseeva¹, T.V. Bessonova¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, N.V. Skripchenko², I.B. Petrov¹, N.V. Marchenko², A.A. Zhirkov¹

¹Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster*, является одним из непредсказуемо протекающих заболеваний, осложняющих как течение ветряной оспы (ветряночный энцефалит), так и опоясывающего герпеса, развивающегося в результате реактивации вируса (зостерный энцефалит). В патогенезе энцефалита доказано значение поражения сосудов головного мозга, миелина, астроглии и нейронов. Биохимическими маркерами повреждения центральной нервной системы являются белок S-100B, специфичный для астроглии, и нейронспецифичная енолаза (NSE, neuron specific enolase).

Цель: определить прогностическое значение уровней NSE и белка S-100B в сыворотке крови и ликворе у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ветряночного энцефалита.

Материалы и методы: проведено клиничко-лабораторное обследование 35 детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, находившихся в клинике Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней с диагнозом «Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster*». Исследование проводили в группах больных, отличающихся по тяжести заболевания, длительности и характеру неврологического дефицита после выписки из стационара. Уровни белка S-100B и NSE в сыворотке крови и ликворе определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты: установлено достоверное увеличение уровня белка S-100B в ликворе при крайне тяжелой степени тяжести заболевания. Выявлена эффективность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита. Сопоставление уровня нейроспецифических белков с параметрами магнитно-резонансной томографии позволило установить достоверное увеличение в сыворотке крови NSE и белка S-100B, а в ликворе белка S-100B у детей с более выраженными структурными и функциональными изменениями на магнитно-резонансной томограмме.

Заключение: определение уровней нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветря-

Abstract

Encephalitis caused by *Varicella zoster* virus is one of the unpredictable diseases that complicate both the course of chickenpox (*Varicella* (chickenpox) encephalitis) and herpes zoster (zoster-encephalitis) that develops as a result of viral reactivation. In the pathogenesis of encephalitis, the significance of the brain vessels, myelin, astroglia and neurons. Biochemical markers of central nervous system damage are astroglia-specific S-100B protein and neuron-specific enolase (NSE).

The aim is to determine the value of NSE and S-100B protein levels in blood serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of the severity of brain damage and the prognosis of neurological outcomes in chickenpox encephalitis in children.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination of 35 children aged from 5 months to 18 years who were hospitalized to the clinic of Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases with the diagnosis of chickenpox encephalitis. The study was conducted in groups of patients differing in the severity of the disease, specific features of residual neurological deficit after discharge from the hospital. The levels of S-100B protein and NSE in the blood serum and cerebrospinal fluid were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. A significant increase in the S-100B protein level in cerebrospinal fluid was found in extremely severe cases of the disease. The effectiveness of determining the level of NSE in cerebrospinal fluid for predicting the duration of neurological deficit was revealed. Comparison of neurospecific proteins level with MRI parameters allowed us to establish a reliable increase in the blood serum of NSE and S-100B protein in cerebrospinal fluid in children with more evident structural and functional changes according to MRI.

Conclusion. Identification of the levels of neurospecific proteins in the blood serum and cerebrospinal fluid in children with varicella encephalitis has diagnostic and prognostic significance, which allows to identify risk groups for unfavorable disease outcomes with long-term neurological

ночном энцефалите у детей обладает диагностической и прогностической значимостью, позволяет выявлять группы риска по неблагоприятным исходам заболевания с продолжительным сохранением неврологического дефицита, тем самым может являться основанием для своевременной коррекции терапии и ранней медицинской реабилитации.

Ключевые слова: ветряночный энцефалит, дети, нейронспецифичная енолаза, белок S-100B, сыворотка крови, ликвор.

Введение

Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster* (VZV), является одним из непредсказуемо протекающих заболеваний, осложняющих как течение ветряной оспы (ветряночный энцефалит, ВЭ), так и опоясывающего герпеса, развивающегося в результате реактивации вируса (зостерный энцефалит, VZV-энцефалит) [1]. По собственным наблюдениям, клинические проявления ВЭ и VZV-энцефалитов у детей одинаковые. В большинстве случаев исход энцефалита благоприятный с быстрым регрессом неврологической симптоматики к 21-му дню заболевания и сохранением легкого резидуального дефицита. Однако при наличии ряда факторов, отягощающих течение заболевания, возможно длительное сохранение выраженного неврологического дефицита, а в единичных случаях летальный исход [2–4].

Диагностика энцефалита, вызванного VZV, включает учет клинических проявлений, результатов инструментальных (МРТ, КТ) и лабораторных исследований. К лабораторным исследованиям, рутинно используемым в клинической практике, относят определение ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и специфических антител методом иммуноферментного анализа (ИФА). При наличии диссоциации клинико-лабораторных данных у пациентов, переносящих энцефалит/менингоэнцефалит/менингит, целесообразно использовать методы экспертной диагностики – определение интратекального синтеза иммуноглобулина G к спектру инфекционных агентов или к наиболее вероятному инфекционному агенту (в данном случае VZV), что позволяет подтвердить/уточнить этиологию воспалительного процесса в центральной нервной системе. Ликворологические показатели при энцефалитах, вызванных VZV, неспецифичны, характеризуются умеренным лимфоцитарным плеоцитозом и протеинражией.

В патогенезе энцефалитов доказано значение поражения сосудов головного мозга, миелина, астроглии и нейронов. Показано, что иммунные реакции, запускающие каскад нейровоспаления, обуславливают повреждение клеток центральной

deficit, and thus can serve as a basis for immediate therapy correction and early medical rehabilitation.

Key words: varicella encephalitis, children, neuron-specific enolase, S-100B protein, blood serum, cerebrospinal fluid.

нервной системы [5]. Биохимическими маркерами повреждения являются белок S-100B, специфичный для астроглии, и нейронспецифичная енолаза (NSE, neuron specific enolase) [6–10]. Установлено участие этих белков в регуляции воспаления, врожденных и адаптивных иммунных реакциях. В то же время сведения об изменении их уровня в крови и ликворе при энцефалитах немногочисленны [11–15]. Анализ литературных данных показывает, что, несмотря на отдельные работы, значимость определения нейроспецифических белков (НСБ) для диагностики характера церебрального поражения и прогноза исходов ВЭ у детей не ясна.

Цель исследования – определить прогностическое значение уровней NSE и белка S-100B в сыворотке крови и ликворе у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ветряночного энцефалита.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 35 детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, находившихся в клинике Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ) с диагнозом «Ветряночный энцефалит». У всех обследованных детей диагноз был подтвержден лабораторными методами с использованием ПЦР, ИФА, определения интратекального синтеза IgG к VZV. Помимо стандартных клинико-биохимических и ликворологических показателей (общий белок, цитоз), в сыворотке крови и ликворе определяли уровни белка S-100B и NSE методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE использовали реагенты фирмы «Вектор-Бест» (Россия), для определения белка S-100B – фирмы FUJIREBIO Diagnostics (Швеция). Всем детям проводилась мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием магнитно-резонансного томографа PHILIPS Ingenia 1,5 Тл, оценивались характеристики измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в очагах поражения.

Исследование проводили в группах больных, отличающихся по тяжести заболевания, длитель-

ности и характеру неврологического дефицита после выписки из стационара. Балльная оценка клинико-лабораторных показателей отражала наличие и выраженность признака.

Тяжесть течения ВЭ оценивалась по наличию судорог в дебюте заболевания (0 – нет судорог, 1 – есть), необходимости проведения искусственной вентиляции легких (0 – не проводилась, 1 – проводилась), степени интратекального воспаления (увеличение общего белка в ликворе $>0,6$ г/л – 1 балл, менее $0,6$ г/л – 0), выраженности системного воспаления (увеличение концентрации С-реактивного белка >20 мг/л – 1 балл, менее – 0).

Изменения на МР-томограммах головного мозга оценивались по наличию очаговых изменений (нет очагов – 0, имеется 1 очаг – 1, 2 и более очагов – 2); величине ИКД (ИКД $> 0,7 \times 10^{-3}$ мм²/с – 0, ИКД от $0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с до $0,7 \times 10^{-3}$ мм²/с – 1 балл, ИКД $< 0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с – 2 балла), изменения на трактографии (0 – нет, 1 – есть). Баллы, характеризующие изменения на томограммах, суммировались, и в зависимости от суммы баллов пациенты были разбиты на 2 группы: с незначительными церебральными повреждениями (сумма баллов составила от 0 до 1) и с выраженными повреждениями (сумма баллов от 2 до 4).

По длительности неврологического дефицита дети также были разделены на 2 группы: в 1-й длительность изменений в неврологическом статусе фиксировали в течение 3–6 месяцев, во 2-й – свыше 6 месяцев. У большинства больных 1-й группы выраженность неврологического дефицита была умеренной, заключалась в наличии динамической атаксии. Во 2-й группе неврологические отклонения были более выраженными и характеризовались наличием как динамической, так и статической атаксии с более поздним регрессом статической атаксии.

Статистическая обработка включала методы описательной статистики, проверку достоверности различий между группами с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от нормальности выборки. Выбор

точек отсечения для оценки диагностической чувствительности и специфичности уровней НСБ в биологических жидкостях выполнен с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования и обсуждение

При поступлении в стационар состояние 15 детей (42,8%) оценивалось как крайне тяжелое, потребовавшее интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких. У 14 детей (40%) в остром периоде развились генерализованные тонико-клонические судороги. В неврологическом статусе статическая атаксия наблюдалась у 18 детей (51,4%), динамическая атаксия – у 31 ребенка (88,6%), сочетанная – у 18 (51,4%). При ликворологическом исследовании лишь у 9 человек (25,7%) выявлено незначительное превышение общего содержания белка ($>0,6$ г/л). В биохимическом анализе крови отмечено увеличение С-реактивного белка >20 мг/л у 27 человек (77,1%). В клиническом анализе крови фиксировали незначительное повышение уровня лейкоцитов до 12×10^9 /л у 21 человека (56,3%). Все дети выписаны с выздоровлением, летальных исходов не было. После выписки из стационара длительность неврологической симптоматики сохранялась в течение 3–6 месяцев у 19 детей (54,3%), 6–12 месяцев – у 12 (34,3%), больше 1 года – у 4 (11,4%).

При анализе уровней НСБ в зависимости от тяжести ВЭ было выявлено, что в остром периоде в сыворотке крови достоверных различий не было, тогда как в ликворе уровень белка S-100B был достоверно выше при у больных с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания по сравнению с больными, имеющими тяжелую степень (табл. 1, рис. 1а). В стадии реконвалесценции достоверных отличий не найдено, хотя нужно отметить, что образцы ликвора в стадии реконвалесценции были исследованы только у 2 больных с тяжелой и 2 с крайне тяжелой степенью тяжести.

Следует отметить, что объективная оценка степени тяжести патологического процесса зачастую является сложной задачей при нейроинфекционных заболеваниях у детей, что обуславливает необ-

Таблица 1

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветряночном энцефалите у детей в зависимости от степени тяжести

Показатели	Уровень нейроспецифических белков Me [Q25 – Q75]			
	Сыворотка крови			
	Острый период		Реконвалесценция	
	Тяжелая (n = 12)	Крайне тяжелая (n = 17)	Тяжелая (n = 8)	Крайне тяжелая (n = 8)
NSE, нг/мл	6,2 [3,7 – 8,6]	5,2 [3,2 – 9,9]	4,05 [2,9 – 6,1]	2,95 [2,4 – 6,1]
Белок S-100B, нг/л	51,5 [29,5 – 87,8]	56,7 [23,2 – 241,5]	37,7 [14,9 – 172,7]	55,95 [47,7 – 87,6]

Показатели	Ликвор			
	Острый период		Реконвалесценция	
	Тяжелая (n = 10)	Крайне тяжелая (n = 16)	Тяжелая (n = 2)	Крайне тяжелая (n = 2)
NSE, нг/мл	10,6 [0,26 – 17,3]	8,45 [1,8 – 15,0]	6,9 [0,27 – 13,7]	10,9 [7,9 – 14,0]
Белок S-100В, нг/л	194,4 [147,6 – 327,8]	375,9 [184,1 – 577,4]	427,4 [194 – 661]	293,2 [267 – 319]
Общий белок, г/л	0,27 [0,16 – 0,41]	0,36 [0,16 – 0,93]	0,11 [0,04 – 0,18]	0,44 [0,19 – 0,69]
Цитоз, $\times 10^6$ /л	6,95 [4,0 – 20,0]	8,0 [1,5 – 18,0]	19,5 [12,0 – 27,0]	46,0 [15,0 – 77,0]

* – достоверное отличие между группами.

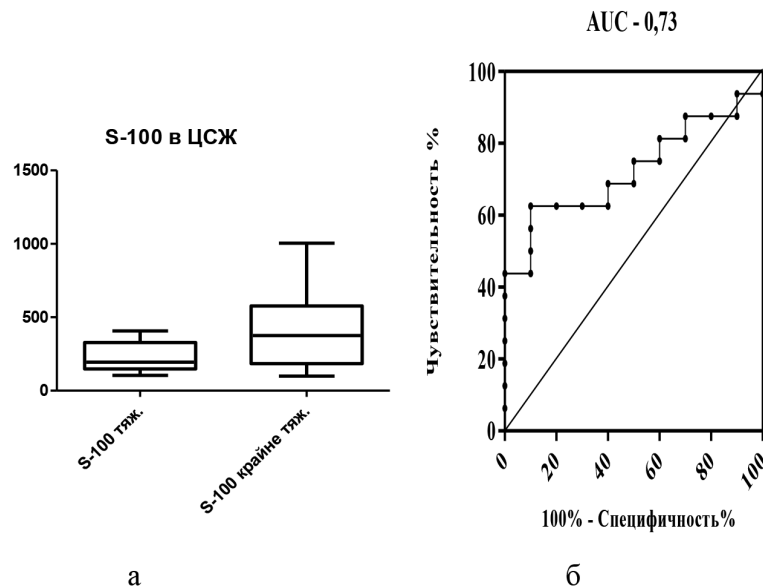


Рис. 1. Белок S-100В в ликворе в остром периоде ВЭ у детей: а – медиана, межквартильный размах, min – max при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести ВЭ; б – ROC-кривая, характеризующая диагностическую чувствительность и специфичность белка S-100В в ликворе для дифференциации тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести с ВЭ

ходимость разработки и использования дополнительных критериев. Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость исследования белка S-100В в ликворе для выбора тактики адресной этиопатогенетической терапии. При проведении ROC-анализа был определен уровень белка S-100В, обладающий оптимальной чувствительностью и специфичностью для дифференциации тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести заболевания (рис. 1 б). Установлено, что точкой отсечения может быть уровень белка S-100В, равный 346,7 нг/л, с чувствительностью 62,5%, специфичностью 90%. Площадь под кривой составила 0,73, доверительный интервал в диапазоне 0,53 – 0,92, $P < 0,05$

При сопоставлении уровней НСБ в группах с различным характером церебральных повреждений обнаружено увеличение концентраций белка S-100В и NSE как в сыворотке крови, так и в ликворе у детей, имеющих более выраженные структурные изменения головного мозга по

сравнению с группой детей с незначительными изменениями на МР-томограммах (табл. 2). Достоверных различий стандартных показателей ликвора между группами не выявлено, что доказывает необходимость проведения дополнительных биохимических исследований, в частности, белка S-100В и NSE, для косвенной оценки характера церебрального повреждения и степени тяжести ВЭ уже в остром периоде заболевания. Это особенно важно при невозможности проведения МРТ исследований.

Анализ длительности сохранения неврологического дефицита в зависимости от уровней НСБ показал тенденцию к увеличению NSE в сыворотке крови и достоверное увеличение NSE в ликворе в остром периоде у детей с сохранением динамической и статической атаксии свыше 6 месяцев по сравнению с детьми с менее длительными сроками этих проявлений (табл. 3, рис. 2а).

Достоверное увеличение уровней NSE в ликворе при увеличении длительности неврологическо-

Таблица 2

Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе в остром периоде ветряночного энцефалита у детей в зависимости от структурных повреждений головного мозга

Показатели	Содержание нейроспецифических белков: M±m; Me [Q25 – Q75]	
	Сыворотка крови	
	Сумма баллов 0 – 1 (n = 10)	Сумма баллов 2 – 4 (n = 19)
NSE, нг/мл	4,9±0,67 4,75 [3,0 – 6,3]	10,8±2,4 5,5 [3,7 – 14,1]
Белок S-100B, нг/л	55,8±9,6 49,7 [33,4 – 76,1]	128,2±31,0 64,0 [20,0 – 225,0]
Показатели	Цереброспинальная жидкость	
	Сумма баллов 0 – 1 (n = 9)	Сумма баллов 2 – 4 (n = 17)
	NSE, нг/мл	5,9±2,2 2,4 [0,35 – 13,22]
Белок S-100B, нг/л	236,2±37,5 202,7 [127,7 – 346,7]	415,9±67,3 373,9 [179,5 – 570,9]
Общий белок, г/л	0,24±0,05 0,17 [0,1 – 0,42]	0,50±0,14 0,31 [0,21 – 0,61]
Цитоз, ×10 ⁶ /л	8,7±3,5 4,0 [2,3 – 14,75]	12,35±2,6 9,0 [4,5 – 20,0]

* – достоверное отличие между группами (p<0,05).

Таблица 3

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветряночном энцефалите у детей в зависимости от длительности сохранения неврологического дефицита

Показатели	Содержание нейроспецифических белков: M±m; Me [Q25 – Q75]			
	Сыворотка крови			
	Острый период		Реконвалесценция	
	До 6 мес. (n = 13)	Больше 6 мес. (n = 15)	До 6 мес. (n = 5)	Больше 6 мес. (n = 11)
NSE, нг/мл	6,5±1,5 3,9 [3,1 – 8,45]	8,8±2,2 5,5 [3,7 – 8,6]	3,1±0,25 2,9 [2,6 – 3,6]	5,6±1,5 4,5 [2,4 – 6,9]
Белок S-100B, нг/л	92,1±28,7 53,3 [39,1 – 101,3]	99,7±23,2 65,5 [25,9 – 178,7]	67,4±28,2 47 [12,7 – 132,4]	79,1±22,3 54,4 [21 – 88,2]
Показатели	Ликвор			
	Острый период		Реконвалесценция	
	До 6 мес. (n = 18)	Больше 6 мес. (n = 8)	До 6 мес. (n = 3)	Больше 6 мес.
	NSE, нг/мл	6,6±1,5 6,6 [0,29 – 12,7]	13,1±3,2 13,2 [3,9 – 20,6]	11,9±1,9 13,7 [7,9 – 14]
Белок S-100B, нг/л	320,7±59,5 213,9 [147,6 – 389,8]	427,6±82,1 365,7 [231,4 – 561,4]	260,1±36,4 267,3 [193,8 – 319,2]	Нет данных
Общий белок, г/л	0,27±2,0 0,25 [0,11 – 0,34]	0,65±0,2 0,43 [0,21 – 0,92]	0,43±0,25 0,43 [0,17 – 0,69]	Нет данных
Цитоз, ×10 ⁶ /л	7,6±2,0 4,0 [2,3 – 13,7]	15,4±3,7 17,0 [5,4 – 25,5]	52,0±25,0 52,0 [27,0 – 77,0]	Нет данных

* – достоверное отличие между группами (p<0,05).

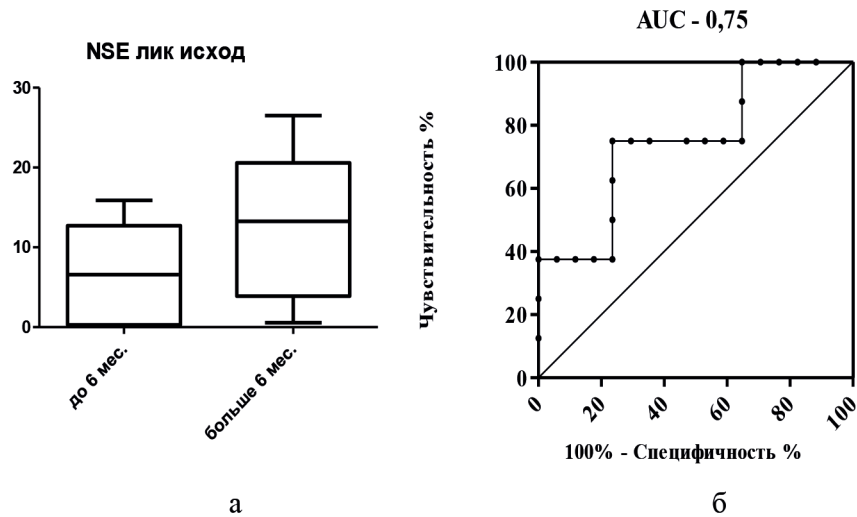


Рис. 2. Нейронспецифическая енолаза в ликворе в остром периоде ВЭ при различной длительности неврологического дефицита: а – медиана, межквартильный размах, min – max NSE в ликворе при различной длительности неврологического дефицита; б – ROC-кривая, характеризующая диагностическую чувствительность и специфичность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита

го дефицита обосновало проведение ROC-анализа для определения точек отсечения, оптимальных для прогноза неврологического исхода энцефалита, вызванного VZV, у детей (рис. 2б). Установлено, что уровень NSE больше 10,4 нг/мл с чувствительностью 75% и специфичностью 76,47% (площадь под кривой 0,75; 95% доверительный интервал в диапазоне 0,54 – 0,96; $P < 0,05$) может прогнозировать длительное сохранение неврологического дефицита у детей, перенесших энцефалит, вызванный VZV. Сопоставление уровней NSE в сыворотке крови и белка S-100B в ликворе и сыворотке крови с длительностью сохранения неврологического дефицита после перенесенного энцефалита не выявило достоверных корреляций ($P > 0,05$).

Отсутствие достоверности в отношении уровней белка S-100B в ликворе, возможно, обусловлено достаточно широким диапазоном длительности неврологического дефицита в каждой группе: в одной – от 0 до 6 месяцев, в другой – от 6 месяцев вплоть до 1,5 лет. Более детальная разбивка в связи с ограниченным числом пациентов оказалась в настоящее время нецелесообразной, однако полученные данные доказывают перспективность дальнейших исследований в этом направлении с более четкой дифференциацией детей на группы в зависимости от характера, выраженности и длительности сохранения неврологических проявлений, включая когнитивные нарушения.

Особенно важно отметить, что полученные данные указывают на принципиальную возможность с помощью лабораторной диагностики уже на ранних стадиях заболевания не только объективно оценивать степень тяжести заболевания и характер церебрального поражения у детей с ВЭ,

но и прогнозировать продолжительность неврологического дефицита. В современных исследованиях, таких как работа Marie Eckerström et al., показано, что такой биомаркерный показатель, как легкая цепь нейрофиламентов, отражает уровень повреждения мозга [15]. В исследовании Anna Grahn et al. отмечено снижение уровня белка S-100B в ликворе, что, по их мнению, может указывать на инфекционно-опосредованный астроглиоз и более тяжелые повреждения при ВЭ [11]. В то же время в работе Qiong-Ling Peng et al. установлено, что повышенный уровень S-100B в ликворе является независимым предиктором неблагоприятных исходов [14]. Противоречия в данных, полученных разными авторами, обусловлены малым числом обследованных пациентов, использованием различных лабораторных технологий, а также, возможно, и особенностями течения инфекционных заболеваний в постпандемический период [16].

Заключение

Необходимость объективной диагностики степени тяжести и характера поражения центральной нервной системы у детей с ВЭ в остром периоде обусловлена высоким риском неврологического дефицита в периоде реконвалесценции, продолжительность сохранения которого сложно прогнозировать по клиническим проявлениям острого периода. Раннее прогнозирование пролонгированного неврологического дефицита – необходимое условие для персонализированного подхода к своевременному назначению медикаментозной терапии и реабилитационных мероприятий реконвалесцентам ВЭ. При исследовании уровней НСБ в сыворотке крови и ликворе 35 детей, пере-

носящих ВЭ, установлена их связь со степенью тяжестью заболевания, характером церебрального поражения и длительностью сохранения неврологического дефицита. В остром периоде при крайне тяжелой степени тяжести больного с ВЭ по сравнению с тяжелой выявлено увеличение уровня белка S-100B в ликворе, при более выраженных структурных изменениях головного мозга – увеличение в сыворотке крови уровней NSE и белка S-100B, а в ликворе белка S-100B. Показана диагностическая эффективность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита. Полученные данные позволяют выявлять группы риска по неблагоприятным исходам заболевания с продолжительным сохранением неврологического дефицита, тем самым могут являться основанием для своевременной коррекции терапии и ранней медицинской реабилитации, что, бесспорно, способствует улучшению исходов энцефалитов, вызванных вирусом *Varicella zoster* у детей.

Литература

1. Ветряная оспа у детей: руководство для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб.: Изд-во «Тактик-Студио», 2015. – 296 с.
2. Grahn A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015 Sep; 71(3):281-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>.
3. Нейроинфекции у детей : руководство для врачей в 2 т. / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко [и др.]. – Изд. 2-е, переработанное. – Гатчина: Издательство «Княгиня Ольга», 2025. – Т. I – 540 с. – Том II – 520 с.
4. Baldwin K.J., Cummings C.L. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2018 Oct; 24(5, Neuroinfectious Disease):1349-1369. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
5. Hakami M. A., Khan F. R., Abdulaziz O., Alshaghдали K., Hazazi A., Aleissi A.F., Abalkhail A., Alotaibi B.S., et.al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies *Rev Med Virol.* 2024 Jul; 34(4): e2554. <https://doi.org/10.1002/rmv.2554>
6. Траилин, А.В. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии / А.В. Траилин, О.А. Левада // *Международный неврологический журнал.* – 2009. – № 1. – С. 166 – 175.
7. Studahl M., Günther G., Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis--a marker of CNS damage during the initial stage of disease *J Neurol.* 2009 Apr; 256(4):586-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0124-y>
8. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Н.Е. Монахова, С.Г. Григорьев // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2017. – № 62 (4). – С. 204 – 210.
9. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, Damo S. M., Skaar E.P., Chazin W.J. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol.* 2019; 1929: 275-290.
10. Алексеева, Л.А. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифичной енолазы и белка S-100 при вирусных энцефалитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Е.Ю. Горелик, Е.Ю. Скрипченко, А.А. Жирков, Г.Ф. Железникова, Н.Е. Монахова // *Журнал инфектологии.* – 2023. Т. 15, № 2. – С. 105 – 113. – <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-105-113>.
11. Grahn A., Hagberg L., Nilsson S., Blennow K., Zetterberg H., Studahl M. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections. *J Neurol.* 2013 Jul; 260(7):1813-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6883-5>.
12. Gnann J.W., Whitley R.J. Neurologic manifestations of varicella and herpes zoster. In: Scheld WM, Whitley RJ, and Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system.* 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2014:137 – 156.
13. Pratamastuti D., Gunawan P.I., Saharso D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome *Korean J Pediatr.* 2017 Sep; 60(9):302-306. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.9.302>.
14. Peng Q.-L., Tao S.-H., Yu N., Zhou X.-Z., Peng Y.-Z., Fu N. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci.* 2017 Jan; 127(1):1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>.
15. Eckerström M., Nilsson S., Zetterberg H., Blennow K., Grahn A. Cognitive impairment without altered levels of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with encephalitis caused by varicella-zoster virus: a pilot study. *Sci Rep.* 2020 Dec 28; 10(1):22400. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79800-2>
16. Скрипченко, Е.Ю. Особенности течения актуальных инфекционных заболеваний в постпандемический период / Е.Ю. Скрипченко, В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко [и др.] // *Российский неврологический журнал.* – 2024. – Т. 29, №3. – С. 66 – 70.

References

1. Chickenpox in children: manual for doctors / pod red. N.V. Skripchenko. – SPb.: Izd-vo «Taktik-Studio», 2015. -296s (in Russian).
2. Grahn A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015 Sep; 71(3):281-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>.
3. Neiroinfekcii u detej: rukovodstvo dlya vrachej v 2 t. – / Izdanie 2-e, pererabotannoe / N. V. Skripchenko, A. A. Vil'nic, G. P. Ivanova, E. YU. Skripchenko [i dr.] – Gatchina: Izdatel'stvo «Knyaginya Ol'ga», 2025. – Tom I – 540 s., Tom II – 520 s. (in Russian).
4. Baldwin K.J., Cummings C.L. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2018 Oct; 24(5, Neuroinfectious Disease):1349-1369. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
5. Hakami M. A., Khan F. R., Abdulaziz O., Alshaghдали K., Hazazi A., Aleissi A.F., Abalkhail A., Alotaibi B.S., et.al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies *Rev Med Virol.* 2024 Jul; 34(4): e2554. <https://doi.org/10.1002/rmv.2554>
6. Trailin A.V. S100B protein: neurobiology and significance in neurological and psychiatric pathology / A.V. Trailin, O.A. Levada // *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2009; 1: 166-175 (in Russian).
7. Studahl M., Günther G., Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis--a marker of CNS damage during the initial stage of disease *J Neurol.* 2009 Apr; 256(4):586-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0124-y>
8. Alekseeva L.A. The markers of damage of neurons and glia in cerebrospinal liquor under meningitis in children / L.A.

Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, N.E. Monahova, S.G. Grigor'ev // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017; 62 (4): 204-210 (in Russian).

9. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, Damo S. M., Skaar E.P., Chazin W.J. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019; 1929: 275-290.

10. Alekseeva L.A. Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis / L.A. Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, E.Ju. Gorelik, E.Ju. Skripchenko, A.A. Zhirkov, G.F. Zheleznikova, N.E. Monahova // *Zhurnal Infektologii*. 2023; 15 (2): 105-113. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-105-113> (in Russian).

11. Grahn A., Hagberg L., Nilsson S., Blennow K., Zetterberg H., Studahl M. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections. *J Neurol*. 2013 Jul; 260(7):1813-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6883-5>.

12. Gnann J.W, Whitley R.J. Neurologic manifestations of varicella and herpes zoster. In: Scheld WM, Whitley RJ, and

Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2014:137 – 156.

13. Pratamastuti D., Gunawan P.I., Saharso D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome Korean J Pediatr. 2017 Sep; 60(9):302-306. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.9.302>.

14. Peng Q.-L., Tao S.-H., Yu N., Zhou X.-Z., Peng Y.-Z., Fu N. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci*. 2017 Jan; 127(1):1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>.

15. Eckerström M., Nilsson S., Zetterberg H., Blennow K., Grahn A. Cognitive impairment without altered levels of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with encephalitis caused by varicella-zoster virus: a pilot study. *Sci Rep*. 2020 Dec 28; 10(1):22400. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79800-2>

16. Skripchenko E.Yu., Karev V.E., Skripchenko N.V., i dr. Osobennosti techeniya aktual'nyh infekcionnyh zabolevanij v postpandemicheskij period // *Rossijskij nevrologicheskij zhurnal*.- 2024.- T. 29, № 3.- S. 66-70.

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна — заместитель директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7-921-435-53-91, e-mail: rmtc@mail.ru

Петров Игорь Борисович — врач-невролог детского нейрореабилитационного отделения Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-121-57-59, e-mail: ibp.pro@mail.ru

Марченко Наталья Викторовна — профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. профессора С.А. Рейнберга Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-962-08-71, e-mail: gmv2006@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru