

ОСТРЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю. Горелик¹, В.Б. Войтенков¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, А.А. Вильниц¹, М.В. Иванова^{1,2}, А.В. Климкин¹

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

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

Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy in children: causal relationship (review)

E.Yu. Gorelik¹, V.B. Voitenkov¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, A.A. Vilnits¹, M.V. Ivanova^{1,2}, A.V. Klimkin¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Судороги при острых нейроинфекциях у детей могут как осложнять течение заболевания, так и трансформироваться в симптоматическую эпилепсию, являющуюся важнейшей медико-социальной проблемой. В обзорной статье представлены сведения об эпидемиологии судорожного синдрома и симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей. Рассмотрены современные иммуно-биохимические аспекты эпилептогенеза при инфекционной патологии. Отражены сведения о нейрофизиологических и лучевых особенностях при симптоматической эпилепсии, развившейся при нейроинфекциях различной этиологии. Сделан акцент на практической значимости своевременной комплексной этио-патогенетической терапии нейроинфекций, осложненных развитием судорожного синдрома, что позволяет снизить частоту развития симптоматической эпилепсии. Представлены сведения о результатах применения транскраниальной магнитной стимуляции при рефрактерной эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалит, менингит, судороги, дети, нейрофизиологическая диагностика, МРТ.

Введение

Нейроинфекции являются одной из актуальнейших проблем детской инфектологии и неврологии в связи с растущим уровнем заболеваемости, составляющим до 3–5% всех инфекционных заболеваний у детей, высокой степенью тяжести течения, летальностью, достигающей при некоторых нозологических формах 50–70%, и частотой формирования выраженного резидуального неврологического дефицита, сказывающегося на качестве жизни переболевших и определяющего высокую медико-социальную значимость данной проблемы [1, 2]. Острые

Abstract

Convulsions in case of acute neuroinfections can both complicate the disease course and transfer to symptomatic epilepsy which is one of the most important medical and social problems. The review article presents the data on epidemiology of convulsive disorder and symptomatic epilepsy in case of neuroinfections in children. There are considered the current immune and biochemical aspects of epileptogenesis in case of infectious pathology. There is given the information on neurophysiological and radial features of symptomatic epilepsy developed in case of neuroinfections of different etiology. There is underlined the practical significance of timely complex etio-pathogenetic therapy for neuroinfections complicated by convulsion that allows to reduce the frequency of symptomatic epilepsy development. There are presented the data on the results of transcranial magnetic stimulation in case of refractory epilepsy.

Key words: epilepsy, encephalitis, meningitis, seizure, children, neurophysiological diagnostics, MRI.

симптоматические судороги, или судорожный синдром, являются одним из наиболее частых и грозных проявлений нейроинфекций, осложняющих течение заболевания и повышающих вероятность развития симптоматической эпилепсии [3–6]. К ним относятся пароксизмы, возникающие в прямой временной связи с заболеванием. Острые симптоматические судороги могут быть как однократными, так и повторными, в течение 7 суток и более [4, 5]. В их основе лежит поражение нейронов вследствие прямого цитопатогенного действия инфекционного агента либо опосредованно через сосудистые или аутоиммунные механизмы [6]. Также инфекционные судороги

часто возникают на фоне лихорадки и отека головного мозга, сопровождающихся диффузными или локальными ишемически-гипоксическими и метаболическими нарушениями в паренхиме мозга [6, 8]. Кроме того, развитие судорог может указывать на развитие интракраниальных осложнений нейроинфекции, таких как субдуральный выпот или гематома, абсцесс или инфаркт мозга, внутримозговые гематомы [7]. Установление непосредственной причины острых симптоматических судорог позволяет не только оптимизировать терапию и купировать приступы, но и уменьшить частоту развития симптоматической эпилепсии после перенесенных нейроинфекций, что подчеркивает актуальность данной проблемы [5, 6, 8].

Эпилептические приступы относятся к наиболее частым и тяжелым резидуальным осложнениям перенесенных нейроинфекций [1, 5, 6]. Под эпилепсией понимают хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций вследствие избыточных электрических нейронных разрядов в коре головного мозга [9, 10]. Согласно критериям Международной лиги против эпилепсии (International League Against Epilepsy, ILAE), диагноз «Эпилепсия» выставляется при определенных условиях:

- наличие не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) приступов;
- наличие одного неспровоцированного (или рефлекторного) приступа с угрозой повторных приступов, как после двух приступов;
- верифицированный конкретный эпилептический синдром.

Согласно классификации эпилепсии, разработанной экспертами ILAE в 1989 г. и принятой Всемирной организацией здравоохранения, все эпилептические заболевания и синдромы по этиологическому принципу подразделяются на идиопатические, криптогенные и симптоматические.

К идиопатическим относят эпилепсии с известными клиническими и прогностическими критериями и часто с известной или предполагаемой наследственной предрасположенностью.

К криптогенным относят эпилептические заболевания и синдромы неустановленной причины.

К симптоматическим относят эпилепсии с установленными причинами — наиболее часто органическими повреждениями головного мозга.

Именно к симптоматическим относятся эпилепсии, возникшие вследствие перенесенных острых или хронических инфекционных заболеваний ЦНС [10].

Эпидемиология острых симптоматических судорог и симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях

Острые симптоматические судороги являются одним из наиболее частых симптомов острых нейроинфекций. Частота их возникновения варьирует в зависимости от этиологии заболевания. Чаще всего они наблюдаются при вирусных нейроинфекциях, в особенности при герпетическом энцефалите, вызванном вирусами простого герпеса 1/2 типов (ВПГ 1/2), и японском энцефалите (75% и 54% соответственно) [3, 6, 11–13]. В последние годы участились случаи энцефалитов, вызванных вирусом герпеса человека 6 типа, обладающего известной эпилептогенностью [12–15]. Среди бактериальных нейроинфекций наиболее часто судороги встречаются при пневмококковых менингитах и менингоэнцефалитах — 35–40% [7]. Следует обратить внимание, что в целом у детей острые нейроинфекции в 2 раза чаще манифестируют симптоматическими судорогами, чем у взрослых пациентов [16].

Частота формирования симптоматической эпилепсии в исходе нейроинфекций у детей составляет от 2,7 до 27% [5, 6, 7, 17], что ставит инфекционную патологию в ряд наиболее значимых факторов развития симптоматической эпилепсии, наряду с пороками развития головного мозга и черепно-мозговыми травмами. Согласно данным Misra U.K., Kalita J. (2009), у больных с вирусными энцефалитами вероятность развития симптоматической эпилепсии при наличии приступов в остром периоде составляет 22%, тогда как у пациентов без эпилептических приступов риск составляет 10% [5]. Среди больных с бактериальными менингитами эти уровни составляют 13% и 2,4% соответственно. Обращает внимание, что у больных с асептическими менингитами частота формирования эпилепсии составляет 2,1%, незначительно превышая средний показатель в популяции, что подчеркивает значимость инфекционного агента в эпилептогенезе [18]. Период между острой фазой нейроинфекции и манифестацией симптоматической эпилепсии варьирует от нескольких недель до нескольких лет [16]. На вероятность формирования симптоматической эпилепсии в исходе острой нейроинфекции влияет множество факторов. В ряде работ среди таких факторов выделяют наличие приступов в остром периоде болезни, потребность в двух и более антиконвульсантах для купирования приступов, продолжительность нарушения сознания, эпилептиформную активность на ЭЭГ и структурные изменения в головном мозге на КТ или МРТ [5, 17–21]. Подчеркивается трудность выделения наиболее значимых прогностических факторов в связи с высокой гетероген-

ностью пациентов и многообразием клинико-лабораторных симптомов болезни.

Патогенетические механизмы эпилептогенеза

Несмотря на многочисленные исследования, конкретные механизмы эпилептогенеза при нейроинфекциях не установлены. В основе эпилепсии лежит формирование эпилептического очага — группы нейронов в головном мозге, отличающихся патологической возбудимостью и склонностью к генерированию гиперсинхронных биоэлектрических разрядов с возможностью перехода на близлежащие участки головного мозга и вовлечения их в патологическую ритмическую активность. В силу определенных анатомо-физиологических особенностей, преобладания активности возбуждающих нейромедиаторов (аспартат, глутамат) над тормозящей ГАМК-эргической системой, большего количества возбуждающих синапсов, головной мозг у детей более предрасположен к продуцированию эпилептических пароксизмов [6, 10]. В целом, предполагается наличие широкого спектра структурных и биохимических отклонений в ЦНС, способствующих появлению эпилептического очага и эпилептических пароксизмов. Говоря об инфекционных эпилептических судорогах и о развитии симптоматической эпилепсии в исходе нейроинфекции, особого внимания заслуживают факторы эпилептогенеза, связанные как непосредственно с инфекционным агентом, так и с иммунологическими и метаболическими изменениями в организме на фоне инфекционного процесса, особенно интратекально [22, 23].

Иммунологические и молекулярно-биохимические механизмы эпилептогенеза

В последнее время большое значение уделяется изучению роли воспалительных процессов в ЦНС в эпилептизации нейронов головного мозга при инфекционной патологии. Получены экспериментальные доказательства участия провоспалительных белков и цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , 2, 6, 8, 10 (ИЛ-1 β , 2, 6, 8, 10), туморнекротический фактор- α (TNF- α), обладающих как про-, так и антиконвульсантной активностью, в эпилептогенезе при нейроинфекциях [23–26]. Показано, что на фоне судорожных состояний возрастает как концентрация данных цитокинов, так и количество рецепторов к ним и их функциональная активность в ЦНС [23, 26]. В экспериментальных работах на животных введение интерлейкина-1 β обрывало индуцированный пилокарпином эпилептический приступ [27]. В другом исследовании введение рекомбинантного ИЛ-2 коррелировало со снижением частоты приступов и выраженностью эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме [28, 29].

Большое внимание уделяется роли системы комплемента с эпилептогенезе при инфекционных заболеваниях ЦНС. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что животные с недостаточностью C3-фрагмента комплемента более резистентны к развитию приступов [30, 31]. Показано, что активированные фрагменты комплемента C3a и C5a оказывают синергичный антиконвульсантный эффект с провоспалительными цитокинами TNF- α и ИЛ-6, а также стимулирующее действие на микроглию и астроциты, индуцируя глиоз и демиелинизацию [30, 32, 33]. Приведенные данные свидетельствуют о роли провоспалительных факторов в эпилептогенезе, особенно у пациентов с нейроинфекциями при наличии воспалительного процесса непосредственно в ЦНС.

Значимость демиелинизации в эпилептогенезе находит клинические и экспериментальные подтверждения. Маркерами повреждения миелиновых оболочек является пул молекул под общим наименованием нейроспецифические белки (НСБ). К ним относятся основной белок миелина (ОБМ), белок S100, галактоцереброзид С1, енолаза. К НСБ отсутствует врожденная иммунологическая толерантность, и при их попадании в сосудистое русло при повреждении гематоэнцефалического барьера происходит активация иммунной системы и запуск каскада аутоиммунных реакций с продукцией специфических аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов [29]. У 96,9% больных с различными формами эпилепсии выявляется сенсibilизация лимфоцитов к широкому спектру НСБ, указывая на деструкцию миелина [24, 34]. Нарушения клеточного звена иммунитета проявляются как в снижении абсолютного числа Т-лимфоцитов, так и в изменении соотношений их субпопуляций. Отмечается снижение в крови CD3, CD4 и CD8 и индекса CD4/CD8, причем данные нарушения ярче представлены у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии, при которых также отмечается падение числа и цитотоксической активности NK-клеток и снижение фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов [23, 27, 35].

Нейрофизиологические маркеры эпилептогенеза

Центральная роль в выявлении эпилептизации головного мозга при нейроинфекции принадлежит нейрофизиологическим методам, прежде всего электроэнцефалографии (ЭЭГ), являющейся основным методом диагностики при подозрении и клинической манифестации эпилептических пароксизмов [1, 2, 10, 36]. ЭЭГ демонстрирует наличие эпилептиформной активности в нейронах мозга, уточняет локализацию эпилептического очага и функциональное состояние структур го-

лового мозга, подкорковых областей и ствола мозга [10]. Предпочтительно выполнение видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии как бодрствования, так и сна, что, по данным В.И. Гузевой и др. (2010), увеличивает частоту регистрации эпилептиформной активности у детей в 3,7 раза в сравнении с рутинной ЭЭГ [37].

При нейроинфекциях в разгаре заболевания, в особенности у детей первых лет жизни, на ЭЭГ преобладают неспецифические диффузные нарушения как показатель морфофункциональной незрелости ЦНС вследствие незавершенной миелинизации, гидрофильности ткани мозга, высокого уровня метаболизма нейронов, недостаточности тормозных систем в головном мозге [36]. Как при бактериальных, так и при вирусных инфекциях доминирует полиморфная медленноволновая активность. Лишь в 10–30% случаев уже в остром периоде определяются очаговые изменения [36, 38, 39].

Выявляются определенные особенности картины ЭЭГ при разной этиологии нейроинфекции. При энцефалитах ВПГ 1/2 типов на фоне преобладающей медленноволновой высокоамплитудной активности с 1–2-х сут заболевания определяются пробеги пик-волновой моно- или битемпоральной активности, патогномоничные для данной этиологии. Характерным является угнетение альфа-активности за счет нарастания дельта-волн [36, 38]. У детей с ветряной оспой, осложненной развитием энцефалита, более чем в 60% случаев наблюдается генерализованная пароксизмальная активность в виде диффузных вспышек медленно-волновой активности с амплитудой до 120 мкВ. При этом при церебеллярной форме энцефалита почти у всех пациентов сохраняется альфа-ритм, тогда как при церебральной форме более чем в 1/3 наблюдений имеет место его депрессия [40]. В целом, у детей с ветряночным энцефалитом в остром периоде заболевания при компьютерной обработке данных ЭЭГ выявляется снижение индекса основного возрастного ритма до 16%. Обнаружение медленно-волновых вспышек свидетельствует о нарушении восходящих таламокортикальных взаимоотношений и говорит об ирритации нейронов коры вследствие поражения мозга, коррелируя с тяжестью его поражения [36, 40]. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита (КЭ) выраженность изменений на ЭЭГ напрямую зависит от степени поражения головного мозга. Преобладает медленноволновая активность дельта-тета-диапазона. Выявление очаговых изменений в виде пиков и острых волн, очаговой или пароксизмальной активности свидетельствует об очаговых изменениях в головном мозге. В сочетании с длительным сохранением на протяжении острого периода заболевания резкой дезорганизации основной рит-

мики в сочетании с вспышками пароксизмов медленноволновой и эпилептиформной активности, мультифокальными высокоамплитудными спайками это является прогностически неблагоприятным фактором в плане прогрессивного течения заболевания и развития Кожевниковской эпилепсии [10, 36, 41].

Большое внимание в настоящее время привлечено к изучению роли подкорковых и стволовых структур в развитии стойких эпилептиформных изменений в головном мозге [10, 42]. В экспериментальных исследованиях показано, что в формировании генерализованной эпилептической активности участвуют комплексные системы, включающие нейроны как коры головного мозга, так и таламических ядер и структуры кортико-таламического и таламо-кортикального путей [10]. Предполагается, что подобная кооперация необходима для синхронизации генерализованных разрядов корковых нейронов. Ретикулярная формация ствола головного мозга участвует в регулировке гиперчувствительности либо устойчивости корковых нейронов к продуцированию генерализованных разрядов [42]. При этом имеет место ее кооперация со структурами экстрапирамидной системы и подкорковыми ядрами, такими как гиппокамп, поясная извилина, substantia nigra и рядом других образований, участвующих в передаче электрических разрядов. Полагают, что в основе появления генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ лежит передача импульса от корковых нейронов к таламусу и его возвращение по таламо-кортикальным путям с охватом обоих полушарий [10].

Для оценки функционального состояния различных структур головного мозга, в том числе подкорковых и стволовых структур, используют методики вызванных потенциалов (ВП) головного мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [1, 2]. Исследование вызванных потенциалов основано на регистрации биоэлектрического ответа мозга в ответ на внешнее раздражение. С помощью компьютерной обработки путем математического усреднения из многообразия шумов выделяют искомые ВП и представляют их графически в виде кривой. На практике широко применяют акустические слуховые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) [1, 2]. Для диагностики функционального состояния подкорковых и стволовых структур мозга исследуют коротколатентные слуховые ВП на стимуляцию звуковыми сигналами. АСВП дают представление о состоянии ствола мозга и помогают в выявлении и локализации уровня его поражения [1, 2].

ТКМС является неинвазивным методом, вызывающим в нейронах головного мозга деполяриза-

цию или гиперполяризацию. ТКМС основывается на принципе электромагнитной индукции с возникновением слабых электрических токов путем формирования меняющихся магнитных полей, индуцирующих биоэлектрическую активность в определенных участках головного мозга. Методика базируется на деполяризации мембраны нервной клетки посредством генерации электромагнитного поля и как следствие — возникновения и распространения потенциала действия [1, 43].

Известно, что ТКМС, как в режиме одиночного импульса, так и ритмическая, безопасна у детей с эпилептическими синдромами. Более того, ритмическая ТКМС широко применяется для терапии этих состояний [43, 44]. Анализ результатов использования ТКМС у больных эпилепсией позволяет охарактеризовать баланс процессов торможения и возбуждения в коре мозга. В частности, оценка данных ТКМС у больных с симптоматической фокальной эпилепсией, не принимающих антиэпилептические средства, показало снижение порога вызванных моторных ответов, тогда как при назначении антиконвульсантов — вальпроата натрия и карбамазепина — отмечалась нормализация данных показателей, что указывает на то, что современные противоэпилептические средства, работающие через воздействие на потенциал-зависимые натриевые каналы, реализуют свое действие путем стабилизации порога возбуждения нейронов коры мозга [43, 45]. Следует подчеркнуть, что выявление сниженного порога моторных ответов при ТКМС прогностически неблагоприятно в плане вероятного развития эпилептического приступа. Снижение порогов процессов торможения нейронов коры благоприятствует распространению возбуждения в головном мозге и возникновению эпилептического приступа [44, 45].

Нейросруктурные изменения головного мозга по данным лучевых методов диагностики

Современные лучевые методы нейродиагностики, такие как компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), применяются в комплексной диагностике нейроинфекций и позволяют выявить структурные изменения в головном мозге, служащие основой для формирования симптоматической эпилепсии [1, 2, 6, 7]. КТ и МРТ позволяют на ранних сроках идентифицировать характерные для определенных заболеваний изменения, помогая своевременному началу оптимальной терапии. Так, при герпетических энцефалитах патогномичные признаки в виде диффузных или локальных очагов пониженной плотности при КТ или гиперинтенсивных при МРТ в режиме T2-взвешенного изображения преимущественно в медиобазальных отделах лобных

или височных долей можно выявить уже в 1–2-е сутки болезни более чем в 95% случаев [6, 13, 46]. Для менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита характерны одно- или двусторонние воспалительные очаги в таламусах, гиперинтенсивные на T2-ВИ при МРТ [41]. При поражениях нервной системы, ассоциированных с ВГ 6 типа, при МРТ находят очаги поражения преимущественно в медиальных отделах височных долей, в структурах, ассоциированных с лимбической системой, — миндалевидном теле, гиппокампах, ядрах гипоталамуса, таламусах; реже находят диффузные изменения в белом веществе головного мозга [2, 6, 47, 48, 49]. При бактериальных менингитах методы нейродиагностики позволяют выявить внутричерепные осложнения, приводящие к развитию судорог в остром периоде и развитию симптоматической эпилепсии в периоде реконвалесценции. Наиболее часто обнаруживают субдуральные выпоты, компримирующие близлежащие отделы головного мозга, абсцессы и очаги воспаления в паренхиме мозга при бактериальных менингоэнцефалитах, внутреннюю или смешанную гидроцефалию [1, 7]. На этапе реконвалесценции лучевые методы диагностики, особенно МРТ, позволяют уточнить степень нейроструктурных изменений и оценить протекание репаративных процессов в головном мозге в исходе нейроинфекции [1, 6].

Лечение симптоматической инфекционной эпилепсии

Терапевтическая тактика при симптоматических судорогах при нейроинфекциях имеет ряд особенностей. Прежде всего требуется установить непосредственную причину, приведшую к манифестации судорожных приступов. Это может быть как инфекционное воспаление в веществе головного мозга, так и метаболические расстройства на фоне гипоксически-ишемических нарушений, а также развитие осложнений нейроинфекции [1, 6, 7]. Выявление причины симптоматических судорог позволяет не только выбрать оптимальную терапевтическую тактику, но и оценить риск повторения приступов и необходимость и объем противосудорожной терапии.

Ключевым моментом в лечении нейроинфекций, осложнившихся судорожным синдромом, является этиотропная терапия, которая начинается сразу с момента верификации возбудителя, а в ряде случаев — не дожидаясь лабораторного подтверждения инфекции при подозрении на конкретную нозологическую форму [1, 6, 7, 12].

При бактериальных нейроинфекциях терапия начинается с антибактериальных препаратов широкого спектра действия с учетом возможного возбудителя, возраста пациента, региональных

особенностей и проницаемости препарата через гематоэнцефалический барьер [1, 7]. После лабораторного уточнения этиологии заболевания терапия корректируется с учетом полученных бактериологических результатов и чувствительности возбудителя к препаратам [7]. Также необходимо при назначении антиконвульсантов учитывать их совместимость с антибиотиками. Так, например, карбапенемы могут снижать концентрацию вальпроатов в крови до субклинической.

При вирусных энцефалитах назначаются как имеющиеся в наличии специфические противовирусные препараты, активные в отношении определенных вирусных агентов, так и неспецифические иммуномодулирующие препараты с противовирусной активностью [6, 7, 12]. Одновременно с этиотропными средствами проводится комплексная патогенетическая терапия с целью купирования отека головного мозга, улучшения перфузии и метаболизма нейронов, прекращения судорожных пароксизмов. Очень важным в церебропротекции является управляемая медикоментозная седация на фоне искусственного протезирования жизненных функций организма [1, 6, 7]. Также это является наиболее эффективным способом купирования судорожной активности при резистентных приступах и рефрактерном эпилептическом статусе [6, 7, 10, 41, 51, 52].

В последние годы изучается возможность применения транскраниальной магнитной стимуляции в лечении эпилепсии, в первую очередь фармакорезистентных рефрактерных форм заболевания. В проведенном проспективном обзоре, охватившем 11 контролируемых исследований с общим количеством пациентов 164, было сделано заключение о достоверном снижении частоты эпилептических пароксизмов при использовании низкочастотной магнитной стимуляции эпилептического фокуса у пациентов с корковыми дисплазиями и неокортикальной эпилепсией [53]. Эти, а также иные опубликованные сведения позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности C (вероятно эффективный) низкочастотному режиму транскраниальной магнитной стимуляции эпилептического фокуса при его нахождении в коре в непосредственной близости от локуса корковой дисплазии [54–56].

Заключение

Таким образом, острые симптоматические судороги являются одним из наиболее тяжелых осложнений бактериальных и вирусных нейроинфекций у детей. Причины и механизмы их возникновения различны и требуют дифференцированного подхода к их выявлению и лечению. Симптоматическая эпилепсия является частым осложнением перенесенных нейроинфекций у детей на

этапе реконвалесценции, достигая 30–50% при отдельных нозологических формах и снижая качество жизни пациентов. Электрофункциональным методам исследования принадлежит ведущая роль в выявлении формирующейся эпилептиформной биоэлектрической активности в головном мозге. Исследование стволовых вызванных потенциалов позволяет оценить состояние подкорковых и стволовых структур, принимающих участие в формировании стойких эпилептиформных изменений в мозге наряду с корковыми нейронами. Целесообразно более широкое применение данных методов диагностики на разных этапах заболевания. Комплексная этиопатогенетическая терапия нейроинфекций с первых часов и дней заболевания минимизирует резидуальные неврологические осложнения и снижает частоту развития симптоматической эпилепсии. В случаях фармакорезистентной эпилепсии целесообразно оценить возможность применения у детей методики ТКМС с лечебной целью.

Литература

1. Нейроинфекции у детей : коллективная монография / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб.: «Тактик-Студио», 2015. — 856 с.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 8–18
3. Вайчене-Магистрис, Н. Острые симптоматические судорожные приступы / Н. Вайчене-Магистрис // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 42–44.
4. Hesdorffer DC., Benn EK., Cascino GD., Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108
5. Misra U.K., Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. / *Eur J of Epilepsy* 2009; 18(8): 583-587
6. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 346 с.
7. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
8. Pitkanen A., Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. / *Lancet Neurol* 2011; 10: 173-186
9. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. — 3-е изд. — М.: МИА, 2009. — 640 с.
10. Мухин, К.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — 440 с.
11. Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, Ho CS, Huang FY. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. / *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 34-38.
12. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and longterm outcome. / *J Neuro Neurol Psychiatry* 1997; 63: 321–326.
13. Jainn-Jim Lin JJ., Lin KL., Wang HS. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children / *European J of Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 32-37
14. Provenzale JM, vanLandingham KE, Lewis DV. et al. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 en-

cephalitis depicted at MR imaging. / *Radiology* 2008; 249(3): 955-963

15. Kawamura Y., Sugata K., Ihira M. et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. / *J Clin Virol.* 2011; 51(1): 12-19

16. Rismanchi N., Jeffrey J., Sattar S. et al. Epilepsy After Resolution of Presumed Childhood Encephalitis. / *Pediatric Neurology* 2015; 53(1): 65-72

17. Lee WT., Yu TW., Chang WC., Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan / *Eur J of Paediatr Neurol* 2007; 11 (5): 302-309

18. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E. et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. / *Neurology* 1988; 38: 1407–1410.

19. Мажидова, Е.Н. Выявление факторов риска симптоматической эпилепсии при вторичных энцефалитах / Е.Н. Мажидова, А.Э. Халилова, Н.Р. Шарипова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 50–54.

20. Mohanraj R., Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. / *Europ J. of Epilepsy* 2013; 22(5): 333-344

21. Susaki J., Chegondi M., Raszynski A., Totapally B.R. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. / *J Child Neurol* 2014; 29: 1638-1644

22. Липатова, Л.В. Нейроиммунные механизмы как ключ к патогенетическому лечению заболеваний / Л.В. Липатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 20–26.

23. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. / *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(1): 114-127

24. Рябухин, И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных : автореф. дис. д-ра мед. наук / И.А. Рябухин. — М., 2004. — С. 297.

25. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. / *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237-246

26. Ravizza T., Balosso S., Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. / *Neurosci Lett* 2011; 497: 223-230

27. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. / *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (6): 797–803

28. Липатова, Л.В. Иммунные нарушения у больных эпилепсией и возможности иммуномодуляции рекомбинантным человеческим интерлейкином IL-2 / Л.В. Липатова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 6–12

29. Cardona A., Li M., Liu L. et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. / *J. Leukoc Biol.* 2008; 84(3): 587-594

30. Alexander J., Anderson A., Barnum S et al. The complement cascade: Yin–Yang in neuroinflammation – neuro – protection and – degeneration / *J Neurochem* 2008; 107(5): 1169–1187.

31. Libbey J., Kirkman N., Wilcox K. et al. Role for Complement in the Development of Seizures following Acute Viral Infection. / *J Virol.* 2010; 84(13): 6452–6460

32. Stoermer K., Morrison T. Complement and Viral Pathogenesis. / *Virology* 2011; 411(2): 362–373.

33. Veerhuis R., Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain / *Mol Immunol* 2011; 48(14): 1592-603

34. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A., Shaw G. Calcium – dependent and – independent interactions of the S100 protein family. / *Biochem J* 2006; 396: 201-214.

35. Крыжановская, С.В. Изменения показателей периферической крови и параметров иммунного статуса больных хронической герпесвирусной инфекцией, неосложненной и с симптоматической фокальной эпилепсией / С.В. Крыжановская [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 49–56.

36. Росин, Ю.А. Прогностическое значение электроэнцефалографии при тяжелых острых нейроинфекциях у детей / Ю.А. Росин, Р.А. Басс, Е.Я. Войтинский / Вопросы охраны материнства и детства. — 1999 — Т. 36, № 5. — С. 8–12.

37. Гузева, В.И. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей / В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 12–19.

38. Gold J.J., Crawford J.R., Glaser C. et al. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. / *Pediatr Neurol* 2013; 50: 318-323

39. Kanemura H., Sano F., Ohya T. et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure / *Epilepsy Research* 2015; V.115: 58-62

40. Voitenkov V.B. Varicella Encephalitis-Related EEG Modifications in Children. / Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. // *Neurophysiology* 2013; 45 (3): 219-222

41. Скрипченко, Н.В. Клебевые инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. — М.: Медицина, 2008. — 424 с.

42. Войтенков, В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев. — СПб.: Реноме, 2013. — 116 с.

43. Bae E.H., Schrader L.M., Machii K., et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. / *Epilepsy Behav* 2007; 10: 521-528

44. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. / *Pediatr Neurol.*, 2016; 68: 3-17.

45. Noohi S., Amirjalali S. History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy / *Iran J of child neurol*; 2016, 10(1): 1–8.

46. Kalita J, Nair P, Misra UK. Status epilepticus in encephalitis: a study of clinical findings, magnetic resonance imaging, and response to antiepileptic drugs. / *JNeurovirol* 2008; 14: 412–417

47. Горелик, Е.Ю. Острая некротизирующая энцефалопатия — клинические наблюдения у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик [и др.] // Инфекционные болезни. — 2016. — № 2. — С. 63–68.

48. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP. et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. / *Ann. Neurol* 2001; 50 (5): 612-619

49. Takaya J, Araki A, Mori K, Kaneko K. Usefulness of diffusion-weighted MRI in human herpesvirus-6 encephalitis. / *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 137-138

50. Sabah M., Mulcahy J., Zeman A. Herpes simplex encephalitis / *BMJ.* 2012; 344: 148-152

51. Barberio M., Reiter P.D., Kaufman J. et al. Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children. / *J Child Neurol* 2011; 27: 721-726

52. Hayashi K., Osawa M., Aihara M. et al. / Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. / *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372

53. Fregni F., Thome-Souza S., Bermanpohl F., et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. / *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62

54. Hsu W., Cheng C., Lin M. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. / *Epilepsy Res.* 2011; 96: 231–240

55. Morales OG., Henry ME., Nobler MS. et al. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsia partialis continua. / *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2005; 14: 193-210

56. Rotenberg A., HyunjiBae E., Takeoka M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. / *Epilepsy and Behavior*, 2009; 14 (1): 253-25

57. Мазаева, Е.М. Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста / Е.М. Мазаева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 61–64.

References

1. Neuroinfections in children. / edited by Skripchenko NV. — S-Pb, 2015 — 856 (in Russian)

2. Skripchenko N., Lobzin Y., Ivanova G. Children's infections. 2014; 13(1): 8-18 (in Russian)

3. Vaichene-Magistris N. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2011; 3(4) : 42-44

4. Hesdorffer DC., Benn EK., Cascino GD., Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108

5. Misra U.K., Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. / *Eur J of Epilepsy* 2009; 18(8): 583-587

6. Sorokina MN., Skripchenko NV. / *Viral encephalitis and meningitis in children*. // Moscow, 2004- 346 (in Russian)

7. Sorokina MN., Ivanova VV., Skripchenko NV. / *Bacterial meningitis in children*. // Moscow, 2003 — 320 (in Russian)

8. Pitkanen A., Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. / *Lancet Neurol* 2011; 10: 173-186

9. Guzeva V.I. Manual for Pediatric Neurology. / Moscow, 2009 — 640 (in Russian)

10. Mukhin K.Yu., Petrukhin AS, Glukhova L.Yu. / *Epilepsy. The atlas of electro-clinical diagnostics*. / Moscow, 2004 — 440 (in Russian)

11. Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, Ho CS, Huang FY. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. / *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 34-38.

12. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and longterm outcome. / *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 321–326.

13. Jainn-Jim Lin JJ., Lin KL., Wang HS. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children / *European J of Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 32-37

14. Provenzale JM, vanLandingham KE, Lewis DV. et al. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 encephalitis depicted at MR imaging. / *Radiology* 2008; 249(3): 955-963

15. Kawamura Y., Sugata K., Ihira M. et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. / *J Clin Virol.* 2011; 51(1): 12-19

16. Rismanchi N., Jeffrey J., Sattar S. et al. Epilepsy After Resolution of Presumed Childhood Encephalitis. / *Pediatric Neurology* 2015; 53(1): 65-72

17. Lee WT., YuTW., Chang WC., Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan / *Eur J of Paediatr Neurol* 2007; 11 (5): 302-309

18. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E. et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. / *Neurology* 1988; 38: 1407–1410.

19. Mazhidova EN, Khalilova AE, Sharipova N.R. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V.6 (4): 50-54

20. Mohanraj R., BrodieMJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. / *Europ J. of Epilepsy* 2013; 22(5): 333-344

21. Susaki J., Chegondi M., Raszynski A., Totapally B.R. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. / *J Child Neurol* 2014; 29: 1638-1644

22. Lipatova L.V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010. V.2 (3): 20-26

23. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. / *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(1): 114-127

24. Ryabukhin I.A. Nejspecificheskie belki v ocenke pronicaemosti gematoehncefalicheskogo bar'era cheloveka i zhi-votnyh [Neuro-specific proteins in assessing the permeability of the blood-brain barrier of humans and animals] (dissertation) Moscow (Russia): Russian State Medical University; 2004. 297p (in Russian)

25. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. / *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237-246

26. Ravizza T., Balosso S., Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. / *Neurosci Lett* 2011; 497: 223-230

27. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. / *BrainBehav. Immun.* 2008; 22 (6): 797–803

28. Lipatova LV, Serebryannaya NB, Sivakova NA, Vasilenko AV, Kapustina T.V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V.6 (3): 6-12

29. Cardona A., Li M., Liu L. et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. / *J. Leukoc Biol.* 2008; 84(3): 587-594

30. Alexander J., Anderson A., Barnum S et al. The complement cascade: Yin–Yang in neuroinflammation — neuro — protection and — degeneration / *J Neurochem* 2008; 107(5): 1169–1187.

31. Libbey J., Kirkman N., Wilcox K. et al. Role for Complement in the Development of Seizures following Acute Viral Infection. / *J Virol.* 2010; 84(13): 6452–6460

32. Stoermer K., Morrison T. Complement and Viral Pathogenesis. / *Virology* 2011; 411(2): 362–373.

33. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain / *MolImmunol* 2011; 48(14): 1592-603

34. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A., Shaw G. Calcium — dependent and — independent interactions of the S100 protein family. / *Biochem J* 2006; 396: 201-214.

35. Kryzhanovskaya SV, Kamzalakova NI, Schneider NA, Panina Yu.S. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V.4 (1): 49-56

36. Rosin Yu.A., Bass RL, Voitinsky E.Ya. / Predictive value of electroencephalography in severe acute neuroinfections in children. // *Maternal and child care.* 1999; V 36 (5): 8-12

37. Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV / The role of video EEG monitoring in the diagnosis of epileptic and non-epileptic paroxysmal conditions in children. // *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010. V.3(2): 12-19

38. Gold J.J., Crawford J.R., Glaser C. et al. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. / *Pediatr Neurol* 2013; 50: 318-323

39. Kanemura H., Sano F., Ohyama T. et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure / *Epilepsy Research* 2015; V.115: 58-62

40. Voitenkov V.B. Varicella Encephalitis-Related EEG Modifications in Children. / Voitenkov V.B., Komantsev V.N.,

Skripchenko N.V., Klimkin A.V. // *Neurophysiology* 2013; 45 (3): 219-222

41. Skripchenko N.V., Ivanova G.P. / Tick-borne diseases in children. // Moscow, 2008.- 424

42. Voytenkov V, Kartashev A. Reticular formation of the brain in norm and pathology. St. Petersburg; 2013 (in Russian)

43. Bae E.H., Schrader L.M., Machii K., et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. / *EpilepsyBehav* 2007; 10: 521-528

44. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. / *Pediatr Neurol.*, 2016; 68: 3-17.

45. Noohi S., Amirsalari S. History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy / *Iran J of child neurol*; 2016, 10(1): 1 – 8.

46. Kalita J, Nair P, Misra UK. Status epilepticus in encephalitis: a study of clinical findings, magnetic resonance imaging, and response to antiepileptic drugs. / *JNeurovirol*2008;14: 412 – 417

47. Gorelik EY., Skripchenko NV., Ivanova M.V. / Clinical and imaging features of acute encephalitis associated with human herpes virus 6 type in children (clinical observation example) // *Infect Dis.* 2016; №2: 63-68

48. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP. et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. / *Ann. Neurol* 2001; 50 (5): 612-619

49. Takaya J, Araki A, Mori K, Kaneko K. Usefulness of diffusion-weighted MRI in human herpesvirus-6 encephalitis. / *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 137-138

50. Sabah M., Mulcahy J., Zeman A. Herpes simplex encephalitis / *BMJ.* 2012; 344: 148-152

51. Barberio M., Reiter P.D., Kaufman J. et al. Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children. / *J Child Neurol* 2011; 27: 721-726

52. Hayashi K., Osawa M., Aihara M. et al. / Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. / *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372

53. Fregni F., Thome-Souza S., Bermanpohl F., et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. / *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62

54. Hsu W., Cheng C., Lin M. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. / *Epilepsy Res.* 2011; 96: 231 – 240

55. Morales OG., Henry ME., Nobler MS. et al. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsipartialis continua / *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2005; 14: 193-210

56. Rotenberg A., HyunjiBae E., Takeoka M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsipartialis continua. / *Epilepsy and Behavior*, 2009; 14 (1): 253-25

57. Mazaeva E., Alekseeva L., Skripchenko N., Bessonova T. Children's infections. 2014; 13(1): 61-64 (in Russian).

Авторский коллектив:

Горелик Евгений Юрьевич — научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: + 7-921-346-55-37, e-mail: e.gorelik@mail.ru

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: vlad203@inbox.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; e-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Иванова Марина Витальевна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: doctor-ivanova@yandex.ru

Климкин Андрей Васильевич — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: klinkinpark@mail.ru