

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ: КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.Б. Войтенков¹, Н.В. Скрипченко¹, Y.E. Zueva²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Ariel University, Ariel, 44837, Israel

Sleep disorders due to neuroinfections: clinical symptoms, neurochemistry and neurophysiology

V.B. Voitenkov¹, N.V. Skripchenko¹, Y.E. Zueva²

¹ Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

² Ariel University, Ariel, 44837, Israel

Резюме. В обзоре литературных данных приведены сведения о нарушениях сна при нейроинфекциях, их клинических проявлениях, нейрохимических и нейрофизиологических основах их развития. Показано, что при нейроинфекциях могут возникать летаргический синдром, нарколепсия, синдром сонного апноэ, нарушение структуры сна, изменение правильного соотношения дневного и ночного сна. Эти симптомы наблюдаются как в остром периоде, так и в период реконвалесценции. Обосновывается, что они могут обуславливаться поражением ретикулярной формации головного мозга. Показано, что нарушения сна могут быть обусловлены изменением взаимодействия системы ГАМК и орексинов. Нейрофизиологическая диагностика нарушений сна при нейроинфекциях требует мультимодального обследования с применением ЭЭГ-мониторинга, акустических стволовых вызванных потенциалов и исследования H-рефлекса.

Ключевые слова: нейроинфекции, менингиты, энцефалиты, сон, орексин, ГАМК.

Abstract. In our review we present data on sleep disturbances in neuroinfections (encephalitis and meningitis), their clinical signs, neurochemistry and neurophysiology. These signs include lethargy, narcolepsy, sleep apnoe, sleep structure disruptions and may appear in acute period and as a sequelae of the disease. Reticular formation involvement seems to be the main reason for such sleep disorders. GABA and orexin systems disruption may play the key role in them. Neurophysiology evaluation of such disorders includes polysomnography, EEG-monitoring, brainstem acoustic evoked potentials and H-reflex investigation.

Key words: neuroinfections, meningitis, encephalitis, sleep, orexin, GABA.

Между иммунной и нервной системами как в норме, так и при патологических состояниях существует двусторонняя взаимосвязь [1, 2]. Ответ иммунной системы и ЦНС на контакт с инфекционным патогеном идет по нескольким путям, в том числе с изменением терморегуляции, супрессией пищевого поведения, воздействием на сердечно-сосудистую систему и разносторонним вовлечением нервной системы на всех уровнях. Инфекционное поражение ЦНС приводит к длительному, глубокому изменению структуры и качества сна [3]. Известен также обратный эффект: длительное нарушение сна приводит в эксперименте к воспалительным изменениям в головном мозге: повышению уровня провоспалительного цитокина IL-6 и активации микроглии в стволовых структурах (гиппокампе) при отсутствии этих нарушений в коре [4].

Наиболее известной с сомнологической точки зрения нейроинфекцией является энцефалит Экономо. Расстройства сна при энцефалите Экономо носят следующий характер: возникает сонливость днем и невозможность заснуть ночью, развивается неудержимая постоянная зевота, затем наступает летаргический синдром [5]. Летаргия может продолжаться продолжительное время, в педиатрической практике описан случай сна продолжительностью 2 месяца. Избыточный сон при энцефалите Экономо отличается от физиологического большей глубиной, отсутствием миоза и поворота глазных яблок вверх. Иногда сонливость сменяется упорной бессонницей с нервным истощением [6].

В период реконвалесценции после перенесенных бактериальных менингитов наблюдается достоверное нарушение сна [3]. У 86 пациентов, перенесших серозный либо бактериальный ме-

нингит, в течение 1 года после выздоровления отмечали нарушение качества сна и изменение его структуры, что подтверждалось данными специализированных шкал [3]. Описано нарушение сна у 89% пациентов с Лайм-боррелиозом в периоде реконвалесценции [7]. После перенесенного туберкулезного менингита в периоде восстановления отмечаются достоверное удлинение общего времени сна, повышенная дневная сонливость, уменьшение времени ночного сна, более частые и более длительные ночные пробуждения [8]. Также описано наличие мутизма и летаргического состояния в течение 2 недель при цитомегаловирусном энцефалите [9]. Развитие синдрома Клейне — Левина, характеризующегося повышенной сонливостью, гиперфагией и гиперсексуальностью, согласно данным некоторых авторов, в 65% случаев связано с перенесенной инфекцией [10]. Связи с предшествующей вакцинацией не описывается [11].

Перечисленные нарушения сна относятся к классическим признакам вовлечения в патологический процесс ретикулярной формации головного мозга [6]. К другим симптомам поражения ретикулярной формации традиционно относится также центральное нарушение дыхания [12]. Этот симптомокомплекс, известный также как «проклятие Ундины», описан у детей при стволовом вирусном энцефалите и энтеровирусном менингоэнцефалите [13, 14], у взрослых пациентов при листериозе [12]. После перенесенного пневмококкового менингита у детей также описана патология сна с нарушением его структуры и центральные преходящие изменения дыхания [15, 16]. Есть наблюдения сонного апноэ и центральной гиповентиляции после энцефалита, вызванного лихорадкой Западного Нила [17]. Сходные нарушения с развитием сонного апноэ и периодического дыхания возникают у детей, перенесших энцефалит, обусловленный вирусом парагриппа [18]. Развитие летаргического синдрома описано у детей при остром диссеминированном энцефаломиелите и герпетическом энцефалите [19, 20].

Таким образом, нарушение сна при нейроинфекциях имеет место быть и может быть обусловлено поражением, в том числе и структур ретикулярной формации. Ретикулярная формация является интегративной структурой, объединяющей все отделы ствола и верхние отделы спинного мозга. К основным ее компонентам относят латеральное и парамедианное ретикулярные ядра, ретикулярное ядро покрывки моста, ретикулярные гигантоклеточное и мелкоклеточное ядра, ретикулярные вентральное и латеральное ядра, голубое пятно и ядра тригеминального комплекса [21]. В ретикулярной формации сосредоточен ряд важнейших регуляторных систем ЦНС. В частно-

сти, ядра шва — центры серотонинергической системы, голубое пятно является катехоламинергическим центром. В голубом пятне находится большое количество опиатных рецепторов и вещества Р-агента, являющегося наравне с пролактином, β -эндорфинами и дельта-сон индуцирующим пептидом одним из основных гомеостатических агентов ЦНС [22, 23].

Наиболее важную роль, с точки зрения нарушения цикла сон — бодрствование при поражении ретикулярной формации, играет активность регуляторных нейропептидов группы орексинов. Орексинпродуцирующие нейроны напрямую связаны с оральным ретикулярным ядром моста, где находится центр, регулирующий REM-фазу сна [24]. Содержание орексина в головном мозге максимально на эмбриональной стадии и в первые 4 месяца жизни. В последующий период жизни концентрация орексина снижается. Высокое содержание орексина связывается с организацией в первые месяцы жизни правильной структуры цикла сон — бодрствование [25].

В эксперименте введение орексина непосредственно в оральную часть ретикулярной формации моста вызывает антисомнолентный эффект и повышает внеклеточное содержание ГАМК. Повышение уровня ГАМК в мосту оказывает возбуждающий эффект; введение в мост антагониста ГАМК (бикукуллина) угнетает сознание и вызывает сон. ГАМК и орексины находятся в постоянном взаимодействии [1, 26]. Уровень ГАМК в ретикулярной формации моста выше во время периода бодрствования, введение изофлурана с достижением общей анестезии снижает этот уровень [27].

Важную роль в регуляции циркадианных ритмов играет мелатонин — один из ключевых регуляторных агентов организма [28]. Поскольку имеются сведения о терапевтической эффективности мелатонина при нарушениях сна после перенесенного ромбэнцефалита [29], важным в дальнейших исследованиях может стать вопрос о взаимодействии мелатонина и орексинов в регуляции сна в норме и в условиях воспалительных процессов в ЦНС [30].

При нейроинфекциях нейрохимические процессы в ретикулярной формации изменяются в зависимости от расположения очагов поражения и тяжести процесса. У детей при нейроборрелиозе с поражением ЦНС при подостром его течении с благоприятным исходом достоверно увеличивалось содержание низкомолекулярной фракции белков в ликворе. Это означает, что у таких пациентов существенно увеличивался синтез и выход в ликвор различных регуляторных пептидов [31]. Показано, что у пациентов с воспалительным поражением нервной системы (воспалительной полиневрорадикулопатии, энцефалитах и менинго-

энцефалитах) в ликворе повышается содержание орексина [32]. С другой стороны, у пациентов с герпетическим энцефалитом и сомнолентным синдромом содержание орексина может снижаться [33].

Следует отметить, что при нейрофизиологическом обследовании пациентов с нарушением сна также выявляются изменения. Так, при нарушении сна и особенно синдроме нарколепсии у пациентов наблюдаются изменения продолжительности и количества REM-фаз сна при полисомнографии и исчезновение Н-рефлекса в момент нарколептического приступа. На высоте состояния нарколепсии отмечается снижение количества орексинов в ликворе [34]. При менингоэнцефалитах у детей при исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов поражение на понтинном и мезенцефальном уровнях проявляется удлинением интервала I—III и снижением латентности III пика; на мезенцефальном уровне — удлинением интервала III—V и снижением амплитуды V пика [35]. При японском энцефалите у пациентов со стволовым поражением при сохранности латентности основных пиков и продолжительности интервалов I—V меняется соотношение амплитуды I/V [36]. Помимо этого, возможна оценка активности ретикулярной формации при проведении ЭЭГ по косвенным признакам, таким как степени дизритмии и выраженности медленноволновой активности. Обнаружение изменения REM-фазы сна при нейроинфекциях является основанием для проведения ЭЭГ-мониторинга [15, 16]. ЭЭГ-мониторинг как составная часть полисомнографии является самой эффективной и распространенной нейрофизиологической методикой исследования нарушений сна при нейроинфекциях [17]. Все вышесказанное свидетельствует о приоритетности и целесообразности изучения нарушения сна при нейроинфекциях.

Выводы

1. При нейроинфекциях могут возникать различные нарушения сна, такие как летаргический синдром, нарколепсия, синдром сонного апноэ, нарушение структуры сна, а также нарушение правильного соотношения дневного и ночного сна. Эти симптомы имеют место как в остром периоде, так и в стадии реконвалесценции.

2. Нарушение сна при нейроинфекциях, возможно, обусловлено поражением ретикулярной формации головного мозга.

3. Нейрохимическая дисфункция взаимодействия системы ГАМК и орексинов, которая развивается при нейроинфекциях, может обуславливать нарушение сна.

4. Нейрофизиологическая диагностика нарушений сна при нейроинфекциях требует мульти-

модального обследования с применением полисомнографии, ЭЭГ-мониторинга, акустических стволовых вызванных потенциалов и исследования Н-рефлекса.

Литература

1. Корнева, Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Молекулярно-клеточные аспекты / Е.А. Корнева, Н.С. Новикова, К.З. Шаинидзе. — СПб: Наука, 2012. — 174 с.
2. Wraith DC, Nicholson LB. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012 April 2; 122(4): 1172–1179.
3. Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T, et al. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:554–8.
4. Zhu B, Dong Y, Xu Z. et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(3): 348–355.
5. Dale RC, Church AJ, Surtees RA et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity // *Brain.* — 2004. — Vol. 127, P. 21–33.
6. Цукер, М.Б. Клиническая невропатология детского возраста / Б.М. Цукер. — М.: Медицина, 1986. — 464 с.
7. White DP, Miller F, Erickson RW. Sleep apnea and nocturnal hypoventilation after western equine encephalitis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:132–3.
8. Pardasani V, Shukla G, Singh S, et al. Abnormal sleep-wake cycles in patients with tuberculous meningitis: a case-control study. *J Neurol Sci* 2008; 269:126–32.
9. Miller GG, Boivin G, Dummer JS. Cytomegalovirus encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient // *Clin. Infect Dis.* — 2006. — Vol. 42, No. 4, P. 26–29.
10. Miglis MG., Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: a review. *Nat Sci Sleep.* 2014; 6: 19–26.
11. Huang YS, Guilleminault C, Lin KL, Hwang FM. et al. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep.* 2012; 35(1): 123–129.
12. Jensen TH, Hansen PB, Brodersen P. Ondine's curse in listeria monocytogenes brain stem encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:505–6.
13. Giangaspero F, Schiavina M, Sturani C, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse) associated with viral encephalitis of the brainstem: a clinicopathologic study of one case. *Clin Neuropathol* 1988; 7:234–7.
14. Kurz H, Jakelj J, Aberle SW., et al. Long central apnea as the chief symptom of aseptic meningoencephalitis in a 6-week-old infant. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111:294–7.
15. Hasegawa T, Kohyama J, Kohji T, et al. Impairment of respiratory rhythmogenesis and sequelae of bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 1995; 12:357–60.
16. Buyse B, Gysbrechts C, Michiels E, et al. Temporary obstructive apnoea syndrome attributed to cryptococcus (meningo) encephalitis. *Respir Med* 1996; 90:571–4.
17. Dyken ME, Yamada T, Berger HA. Transient obstructive sleep apnea and asystole in association with presumed viral encephalopathy. *Neurology* 2003; 60:1692–4.
18. McCarthy VP, Zimmerman AW, Miller CA. Central nervous system manifestations of parainfluenza virus type 3 infections in childhood. *Pediatr Neurol* 1990; 6:197–201.
19. Toth C, Harder S, Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation // *Can J Neurol Sci.* — 2003. — Vol. 30, No. 1, P. 36–40.
20. Pelligrini G, Lynch N, Miller SP. et al. Brainstem involvement in neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120, No. 2, P. 442–446.

21. Войтенков, В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев. — СПб.: Реноме, 2013. — 116 с.
22. Ашмарин, И.П. Синаптоны — функционально связанные комплексы эндогенных регуляторов / И.П. Ашмарин, С.В. Королева, Н.Ф. Мясоедов // Эксп. и клин. фармакология. — 2006. — № 5. — С. 3–6.
23. Судаков, К.В. Эволюция концепции стресса / К.В. Судаков // Вестник Российской АМН. — 2008. — № 11. — С. 59–66.
24. Nuñez A, Rodrigo-Angulo ML, DeAndrés I, Garzón M. Hypocretin/Orexin Neuropeptides: Participation in the Control of Sleep-Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis // *Curr Neuropharmacol*. — 2009. — Vol. 7, No. 1, P. 50–59.
25. Aran A, Shors I, Lin L. et al. CSF Levels of Hypocretin-1 (Orexin-A) Peak during Early Infancy in Humans. *Sleep*. 2012 February 1; 35(2): 187–191.
26. Brevig HN, Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Hypocretin and GABA Interact in the Pontine Reticular Formation to Increase Wakefulness // *Sleep*. — 2010. — Vol. 33, No. 10, P. 1285–1293.
27. Vanini G, Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Gamma-aminobutyric acid-mediated neurotransmission in the pontine reticular formation modulates hypnosis, immobility, and breathing during isoflurane anesthesia // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 109, No. 6, P. 978–988.
28. Анисимов, В.Н. Световой режим, старение и рак / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова, М.Ф. Борисенков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2012. — № 7. — С. 29–30.
29. Limousin N, Dehais C, Gout O. et al. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009; 10(9):1059–62.
30. Clark IA, Vissel B. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 51.
31. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. — М.: Медицина, 2008. — 423 с.
32. Constantinescu CS, Niepel G, Patterson M. Orexin A (hypocretin-1) levels are not reduced while cocaine/amphetamine regulated transcript levels are increased in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis: No correlation with fatigue and sleepiness. *Journal of the Neurological Sciences* 2011. Vol. 307, No. 1-2. P. 127–131.
33. Mukaino A, Kinoshita I, Fukushima N. et al. A case of herpes simplex encephalitis with hypersomnia and low orexin level in the cerebrospinal fluid. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(3):207–11.
34. Savvidou A, Knudsen S, Olsson-Engman M. et al. Hypocretin deficiency develops during onset of human narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2013;36(1):147–8.
35. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 55–62.
36. Kalita J, Misra UK. Brainstem auditory evoked potential in Japanese encephalitis // *J Neurol Sci*. — 1999. — Vol. 165, No. 1, P. 24–27.
3. Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T, et al. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:554–8.
4. Zhu B, Dong Y, Xu Z. et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis*. 2012; 48(3): 348–355.
5. Dale R.C., Church A.J., Surtees R.A. et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity // *Brain*. — 2004. — Vol. 127, P. 21–33.
6. Zuker M.B. Clinical neuropathology of the childhood. Moscow: «Medicina», 1986. 464 p.
7. White D.P., Miller F., Erickson R.W. Sleep apnea and nocturnal hypoventilation after western equine encephalitis. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:132–3.
8. Pardasani V., Shukla G., Singh S., et al. Abnormal sleep-wake cycles in patients with tuberculous meningitis: a case-control study. *J Neurol Sci* 2008; 269:126–32.
9. Miller G.G., Boivin G., Dummer J.S. Cytomegalovirus encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient // *Clin. Infect Dis*. — 2006. — Vol. 42, No. 4, P. 26–29.
10. Miglis M.G., Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: a review. *Nat Sci Sleep*. 2014; 6: 19–26.
11. Huang Y.S., Guilleminault C., Lin K.L., Hwang F.M. et al. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep*. 2012;35(1):123–129.
12. Jensen T.H., Hansen P.B., Brodersen P. Ondine's curse in listeria monocytogenes brain stem encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988;77:505–6.
13. Giangaspero F., Schiavina M., Sturani C., et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse) associated with viral encephalitis of the brainstem: a clinicopathologic study of one case. *Clin Neuropathol* 1988;7:234–7.
14. Kurz H., Jakelj J., Aberle S.W., et al. Long central apnea as the chief symptom of aseptic meningoencephalitis in a 6-week-old infant. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:294–7.
15. Hasegawa T., Kohyama J., Kohji T., et al. Impairment of respiratory rhythmogenesis and sequelae of bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 1995;12:357–60.
16. Buyse B., Gysbrechts C., Michiels E., et al. Temporary obstructive apnoea syndrome attributed to cryptococcus (meningo) encephalitis. *Respir Med* 1996; 90:571–4.
17. Dyken M.E., Yamada T., Berger H.A. Transient obstructive sleep apnea and asystole in association with presumed viral encephalopathy. *Neurology* 2003; 60:1692–4.
18. McCarthy V.P., Zimmerman A.W., Miller C.A. Central nervous system manifestations of parainfluenza virus type 3 infections in childhood. *Pediatr Neurol* 1990;6:197–201.
19. Toth C., Harder S., Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation // *Can J Neurol Sci*. — 2003. — Vol. 30, No. 1, P. 36–40.
20. Pelligrini G., Lynch N., Miller S.P. et al. Brainstem involvement in neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120, No. 2, P. 442–446.
21. Voitenkov V.B., Kartashev A.V. Reticular formation of the brain in normal and pathological conditions. Saint-Petersburg: «Renome», 2013. 116 p.
22. Ashmarin I.P., Koroleva S.V., Myasoyedov N.F. Synaptotones — functionally connected complex of endogenous regulators. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 5, 3–6.
23. Sudaakov K.V. Stress concept evolution. *Vestnik RAMN*. 2008; 11, 59–66.
24. Nuñez A., Rodrigo-Angulo M.L., DeAndrés I., Garzón M. Hypocretin / Orexin Neuropeptides: Participation in the Control of Sleep-Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis // *Curr Neuropharmacol*. — 2009. — Vol. 7, No. 1, P. 50–59.

References

1. Korneva E.A., Novikova N.S., Shainidze K.Z., Perekrest S.V. Nervous and immune systems interaction. Saint-Petersburg. «Nauka». 2012. 174 p.
2. Wraith D.C., Nicholson L.B. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012 April 2; 122(4): 1172–1179.

25. Aran A., Shors I., Lin L. et al. CSF Levels of Hypocretin-1 (Orexin-A) Peak during Early Infancy in Humans. *Sleep*. 2012 February 1; 35(2): 187–191.
26. Brevig H.N., Watson C.J., Lydic R., Baghdoyan H.A. Hypocretin and GABA Interact in the Pontine Reticular Formation to Increase Wakefulness // *Sleep*. — 2010. — Vol. 33, No. 10, P. 1285–1293.
27. Vanini G., Watson C.J., Lydic R., Baghdoyan H.A. Gamma-aminobutyric acid-mediated neurotransmission in the pontine reticular formation modulates hypnosis, immobility, and breathing during isoflurane anesthesia // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 109, No. 6, P. 978-988.
28. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Borisenkov M.F. et al. Light regime, aging and cancer. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhbi Narodov*. 2012; 7, 29 No. 30.
29. Limousin N., Dehais C., Gout O. et al. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009;10(9):1059-62.
30. Clark I.A., Vissel B. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 51.
31. Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-borne infections in children. Moscow: «Medicina». 2008. 423 p.
32. Constantinescu, C.S., Niepel G., Patterson M. Orexin A (hypocretin-1) levels are not reduced while cocaine/amphetamine regulated transcript levels are increased in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis: No correlation with fatigue and sleepiness. *Journal of the Neurological Sciences* 2011. Vol. 307, No. 1-2. Pages 127-131.
33. Mukaino A., Kinoshita I., Fukushima N. et al. A case of herpes simplex encephalitis with hypersomnia and low orexin level in the cerebrospinal fluid. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(3):207-11.
34. Savvidou A., Knudsen S., Olsson-Engman M. et al. Hypocretin deficiency develops during onset of human narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2013;36(1):147-8.
35. Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Savina M.V., Ivanova G.P. Evoked potentials of the brain in neuroinfections in children. *Zhurnal Infektologii*. 2013; 5, 2. 55 No. 62.
36. Kalita J., Misra U.K. Brainstem auditory evoked potential in Japanese encephalitis // *J Neurol Sci*. — 1999. — Vol. 165, No. 1, P. 24 No. 27.

Авторский коллектив:

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; e-mail: vlad203@inbox.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор; e-mail: snv@niidi.ru

Yekaterina Zueva — MD, PhD, DSc. Department of molecular biology Faculty of natural sciences. Ariel University, Ariel, 44837, Israel.