

## Эффективность противовирусной терапии и серотерапии клещевого энцефалита у детей

© Н.В. СКРИПЧЕНКО<sup>1,2</sup>, Г.П. ИВАНОВА<sup>3</sup>, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО<sup>1,2</sup>, Н.Ф. ПУЛЬМАН<sup>1</sup>, Е.А. МУРИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности разных схем этиотропной терапии очаговых форм клещевого энцефалита (КЭ) у детей в остром периоде и при хроническом течении.

**Материал и методы.** Обследовали 130 детей 8—17 лет с очаговыми формами КЭ. В остром периоде инфекции были 84 ребенка (1-я группа) и 20 (2-я группа); с хроническим течением КЭ — 15 детей (3-я группа) и 11 (4-я группа). Пациенты 1-й и 3-й групп получали рибавирин, рекомбинантный интерферон-α2 (ИФН-α2) и анаферон детский; дети 2-й и 4-й групп — противоклещевой иммуноглобулин (ПКГ) и рибонуклеазу. Всем пациентам при поступлении назначали 10 инфузий цитофлавина и комплекс нейрометаболических препаратов. Этиологическая диагностика включала ИФА с определением IgM, IgG, антигена и РНК вируса методом ПЦР в крови и ЦСЖ. Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга. Исследования выполнялись до начала терапии и в процессе лечения.

**Результаты и заключение.** У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой сокращался период нарастания симптомов на 4 сут, а длительность нарушения сознания и плеоцитоза в ЦСЖ — на 5 сут, что сопровождалось более быстрым клиренсом вируса в ЦСЖ. В 1-й группе выздоровление без неврологического дефицита наблюдалось у 70 (83,3%) детей, у всех отсутствовало прогрессирование инфекции. Во 2-й группе у 6 (30%) детей КЭ приобрел хроническое течение, а у 11 (55%) был выявлен неврологический дефицит без прогрессирования. При хроническом течении КЭ у детей 3-й группы в 86,7% отмечалось улучшение, а у 1 ребенка — полный регресс симптомов, у всех была остановлена репликация вируса КЭ. У пациентов 4-й группы симптомы нарастали в 72,7% случаев при сохранении репликации вируса и прогрессировании атрофических изменений в ЦНС по данным МРТ. Таким образом, противовирусная терапия (рибавирин, ИФН-α2 и релиз-активные антитела к интерферону-γ — анаферон детский) имеет наибольшую эффективность в первые 5 сут от начала инфекции, а применение ПКГ и рибонуклеазы при очаговых формах КЭ малоэффективно.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, острое и хроническое течение, противовирусная терапия, цитофлавин.

### Сведения об авторах:

Скрипченко Наталья Викторовна — e-mail: snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Иванова Галина Петровна — e-mail: ivanovagp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>

Скрипченко Елена Юрьевна — e-mail: wwave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Пульман Надежда Федоровна — e-mail: pulman.n.f@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1067-559x>

Мурина Елена Александровна — e-mail: lemur@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-7533>

### Как цитировать:

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Пульман Н.Ф., Мурина Е.А. Эффективность противовирусной терапии и серотерапии клещевого энцефалита у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7, вып. 2):40-51. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907240>

## The efficacy of anti-viral therapy and serotherapy of tick-borne encephalitis in children

© N.V. SKRIPCHENKO<sup>1,2</sup>, G.P. IVANOVA<sup>3</sup>, E.YU. SKRIPCHENKO<sup>1,2</sup>, N.F. PULMAN<sup>1</sup>, E.A. MURINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Road Clinical Hospital «Russian Railways», St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the efficacy of different methods of antiviral therapy of tick-borne encephalitis (TBE) in children in the acute period and during chronic infections.

**Material and methods.** During 1 year, 130 children, aged 7—17 years, with TBEV received therapy in the acute period (an average in 3.5±1.3 days) in groups 1 (n=84) and 2 (n=20), and in the chronic infection in groups 3 (n=15) and 4 (n=11). Ribavirin

Автор, ответственный за переписку: Скрипченко Наталья Викторовна — e-mail: snv@niidi.ru

Corresponding author: Skripchenko N.V. — e-mail: snv@niidi.ru

orally, recombinant interferon- $\alpha$ 2 (IFN- $\alpha$ 2) i/m or in suppositories and anaferon orally were prescribed to children of groups 1 and 3. Children of groups 2 and 4 received tick-borne immunoglobulin (IgG)i/m and ribonuclease i/m. At admission, all patients received infusions of cytoflavin in the drip at the rate of 0.6 ml/kg per day. Etiological diagnosis included ELISA (IgM, G, viral antigen), and virus RNA by PCR in the blood and CSF. MRI of the brain and cervical spinal cord using standard programs was performed. All studies were performed prior to and in the course of treatment.

**Results and conclusion.** In patients of group 1, the period of increase in symptoms was reduced by ~ 4 days, and the duration of impairment of consciousness and pleocytosis in CSF ~ by 5 days, which was accompanied by a faster clearance of the virus in CSF, compared with group 2. In group 1, recovery without neurological deficit was observed in 83.3% ( $n=70$ ), all patients had no progression of infection. In group 2, 30% of children ( $n=6$ ) acquired TBEV chronic infection, and in 55% ( $n=11$ ) there was a neurological deficit without progression. In patients of group 3 with chronic TBEV, the improvement was observed in 86.7% of cases, and complete regression of symptoms occurred in 1 patient, and replication of the virus was arrested in all of them. In group 4, symptoms increased in 72.7%, while virus replication was preserved and atrophic changes in the CNS increased on MRI. Antiviral therapy (ribavirin, IFN- $\alpha$ 2 and release of active antibodies to gamma interferon -anaferon children) has the highest efficacy when prescribed for the first 5 days, while IgG and ribonuclease have insufficient efficacy in TBEV.

**Keywords:** tick-borne encephalitis, acute and chronic infection, antiviral therapy, cytoflavin.

#### Information about the authors:

*Skipchenko N.V.* — e-mail: snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

*Ivanova G.P.* — e-mail: ivanovagp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>

*Skipchenko E.Yu.* — e-mail: wwave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

*Pulman N.F.* — e-mail: pulman.n.f@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1067-559x>

*Murina E.A.* — e-mail: lemur@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-7533>

*Skipchenko N.V.* — e-mail: snv@niidi.ru

#### To cite this article:

Skipchenko NV, Ivanova GP, Skipchenko EYu, Pulman NF, Murina EA. Comparative efficiency of anti-viral therapy and sero-terapia of tick-borne encephalitis in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7, vyp 2):40-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907240>

Клещевой энцефалит (КЭ) является трансмиссивной вирусной инфекцией, передающейся иксодовыми клещами и широко распространенной на территории РФ, в том числе в Северо-Западном регионе, Ленинградской области и Санкт-Петербурге. Заболеваемость КЭ в большинстве регионов РФ снизилась за последние 15–20 лет в 2–4 раза, что связано как с вакцинацией населения, так и с совершенствованием других мер профилактики среди пострадавших от укуса клещей. В 2018 г. показатель заболеваемости в РФ составил 1,17 на 100 тыс. населения, а среди детей до 17 лет — 0,70. Однако, несмотря на невысокий уровень заболеваемости, проблема КЭ сохраняет свою актуальность, что связано с циркуляцией клещей и наличием их переносчиков (мелкие и крупные дикие позвоночные и птицы), поддерживающих активность эпидемических очагов КЭ в природе.

Большинство штаммов КЭ характеризуется нейротропностью и вирулентностью, что определяет высокую частоту развития различных нейроинфекционных форм, клиническая картина которых подробно описывалась российскими учеными в монографиях в течение нескольких десятков лет после открытия вируса [1–3]. Среди манифестных форм КЭ в 40–55% случаев наблюдается поражение структур нервной системы, в том числе в 10–20% — паренхимы головного и/или спинного мозга с развитием энцефалитов и энцефаломиелитов, которые ча-

сто осложняются отеком и дислокацией ствола мозга, нарушением витальных функций, являющихся причиной летальных исходов, которые составляют в отдельных регионах РФ до настоящего времени 9–17% [4]. Особенности клинических проявлений, а также их тяжесть тесно связаны с серотипами вируса, среди которых на территории РФ доминируют три (Западный, Сибирский и Дальневосточный), циркулирующие также и на территории Ленинградской области. Вирус КЭ способен вызывать острый и хронический нейроинфекционный процесс, проявляться двигательными и когнитивными дефицитами, симптоматической эпилепсией, характерной для КЭ, труднокурабельной эпилепсией Кожевникова [5–7]. Как и при многих вирусных инфекциях, против вируса КЭ не разработана специфическая этиотропная терапия, а для лечения применяются противоклещевой иммуноглобулин (ПКГ) и иммуномодуляторы широкого спектра действия [8, 9]. Вопросы этиотропной терапии хронического течения остаются еще менее решенными.

Таким образом, проблема лечения КЭ сохраняет актуальность как в период острого течения инфекции, так и на этапе хронического.

Цель настоящей работы — сравнительная оценка эффективности противовирусной терапии и серотерапии очаговых форм КЭ, имеющих острое и хроническое течение, у детей по результатам клинических, лабораторных исследований и данных МРТ.

## Материал и методы

Обследовали 104 ребенка с очаговыми формами КЭ в остром периоде и 26 детей с хроническим течением нейроинфекции, проходивших лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней в 2000—2015 гг.

Возраст пациентов варьировал от 8 до 17 лет, а наибольшее число случаев (77,6%) приходилось на 8—12 лет. Среди пациентов были 83 (63,8%) мальчика.

Оценка эффективности разных схем этиотропной терапии в остром периоде КЭ проводилась в 2 группах. В 1-ю группу вошли 84 ребенка, которым был назначен рибавирин в дозе 10 мг/кг/сут внутрь вместе с рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2$  (ИФН- $\alpha 2$ ) — препараты интераль, реаферон или реальдирон в дозе 1 млн МЕ внутримышечно 1 раз в сутки в течение 1 мес. Через 1 мес терапии больные получали препарат релиз-активных антител к ИФН- $\gamma$  (анаферон детский) по 1 таблетке 3 раза в сутки продолжительностью 6 мес. Во 2-ю группу включили 20 детей, получавших ПКГ в дозе 0,1 мл/кг/сут внутримышечно в течение 7 сут и рибонуклеазу 15—20 мг 3 раза в сутки внутримышечно 7—10 сут.

Оценка эффективности этиотропной терапии при хроническом течении КЭ также проводилась в 2 группах. В 3-й группе было 15 детей, которые принимали рибавирин в дозе 10 мг/кг/сут внутрь в течение 4—6 мес в зависимости от динамики клинико-лабораторных параметров. Одновременно с рибавирином пациенты получали рекомбинантный ИФН- $\alpha 2$  по 1 млн МЕ 1 раз в сутки внутримышечно в течение 1 мес, а в последующие 3—5 мес — 3 раза в неделю внутримышечно или в форме ректальных свечей (виферон). После окончания основного курса дети также принимали препарат релиз-активных антител к ИФН- $\gamma$  по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 6 мес. В 4-ю группу вошли 11 пациентов, получавших ПКГ в дозе 0,1 мл/кг/сут внутримышечно 1 раз в сутки 7 сут в сочетании с рибонуклеазой 15—20 мг 3 раза в сутки в течение 7—10 сут, курсы терапии повторяли каждые 3—4 мес на протяжении 1 года.

Дети 2-й и 4-й групп получали лечение в клинике до 2003 г., а 1-й и 2-й групп — с 2004 по 2015 г.

В остром периоде КЭ терапия пациентам 1-й и 2-й групп назначалась в среднем на  $3,5 \pm 1,3$  сут. В 89 (85,6%) случаях — в первые 5 сут от начала заболевания, реже — в 15 (14,4%) случаях — на 6—100-е сутки. Терапию при хроническом течении КЭ дети 3-й и 4-й групп в 76,9% случаев получали на 4—9 мес от начала заболевания, реже — на более поздних сроках инфекции.

Кроме этиотропной терапии, пациенты всех групп получали патогенетическое лечение: нейрометаболические препараты (цитофлавин 0,6 мл/кг/сут, внутривенно, 10 дней, а также гопантенная кисло-

та, холина альфосцерат, актовегин, нейровитамины), противоотечные, дегидратационные и противоэпилептические средства и т.д.

Сравниваемые группы больных в остром периоде и при хроническом течении КЭ были сопоставимы по клиническим формам, тяжести и срокам начала лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась в течение 1 года.

Этиологическая диагностика КЭ включала методы иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG в крови. В крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) также выявляли антиген (АГ) вируса КЭ методом ИФА и рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусом методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения ИФА применяли тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), для ПЦР — тест-системы ООО «AmpliSens», ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва).

Антитела, АГ и РНК вируса КЭ в крови пациентам 1-й и 2-й групп определяли до терапии, на 15—19-е и 20—25-е сутки, через 3, 6 и 12 мес. АГ и/или РНК в ЦСЖ — до терапии, на 15—19-е сутки, а далее — по показаниям.

Пациентам 3-й и 4-й групп обследования выполнялись до терапии, через 30 сут, 6 и 12 мес.

Всем пациентам проводили МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга на МР-томографах 1,5 или 3,0 Теста с использованием импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR для получения PD, T1- и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях. МРТ при остром течении КЭ выполнялась при поступлении, через 3 и 12 мес, при хроническом — при поступлении и через 12 мес. В 4 случаях (дети с эпилепсией Кожевникова) и в 3 (реконвалесценты КЭ, не имеющие остаточных дефицитов после перенесенной нейроинфекции) дополнительно выполняли DWI с диффузионной тензорной трактографией.

## Результаты

Из 130 детей с очаговыми формами КЭ в 91 (70%) случае заражение наблюдалось на территории Ленинградской области и Санкт-Петербурга, а в 30% — в других регионах РФ. Факт присасывания клеща был установлен у 92 (70,8%) больных, заражение при употреблении сырого козьего молока произошло в 9 (7,9%) случаях, у 29 (22,3%) детей в анамнезе имел место только факт пребывания в лесу. В большинстве случаев не проводились профилактические мероприятия, а в 10 (7,7%) — несмотря на применение ПКГ, у детей развился нейроинфекционный процесс. Известно, что ПКГ не способен предупредить периневральный путь распространения вируса от места инокуляции, что, вероятно, и было одной из причин его неэффективности. Инкубационный пе-

**Таблица 1. Характеристика клинических симптомов при двух очаговых формах КЭ у детей в остром периоде, абс. (%)**  
**Table 1. Characteristics of clinical parameters in two focal forms of tick-borne encephalitis in children in the acute period, n (%)**

Клинический симптом	МЭ, n=88	ПЭМ, n=16	Всего	p
Лихорадка, t>38 °С	88 (100)	16 (100)	104 (100)	—
Головная боль, рвота	88 (100)	16 (100)	104 (100)	—
Нарушение сознания (сомноленция)	17 (19,4)	14 (87,5)	31 (29,8)	0,01
Нарушение сознания (сопор/кома)	71 (80,6)	2 (12,5)	73 (70,2)	0,01
Спастический парез	88 (100)	5 (31,2)	93 (89,4)	0,03
Вялый парез	0	16 (100)	16 (15,4)	—
Стволовой	29 (32,9)	16 (100)	45 (43,3)	0,002
Мозжечковый	77 (87,5)	3 (18,8)	80 (76,9)	0,002
Гиперкинез	35 (39,7)	3 (18,8)	38 (36,5)	—
Эпилептический приступ	81 (92)	1 (6,2)	82 (78,8)	0,001
Менингеальный	88 (100)	16/100	104 (100)	—
Плеоцитоз в ЦСЖ (число клеток в мкл)	205±21	169±34	—	>0,05

*Примечание.* p — степень различий частоты соответствующих симптомов между формами МЭ и ПЭМ.

*Note.* p — the degree of difference in the purity of the corresponding symptoms between the forms of meningoencephalitis and polyencephalomyelitis.

риод колебался от 6 до 20 сут, а в среднем составил 13,3±3,5 сут.

Острый период КЭ характеризовался выраженностью общеинфекционной симптоматики, заболевание манифестировало с повышения температуры тела до 37,2—37,8 °С, которая в последующие сутки нарастала до 38,5—39,5 °С. На 2—3-и сутки появлялись головная боль, рвота, очаговые симптомы, чаще гемипарез и атаксия и/или развивался эпилептический приступ. Наиболее частыми симптомами были общеинфекционные, общемозговые и менингеальные (**табл. 1**). У всех пациентов наблюдался плеоцитоз в ЦСЖ от нескольких десятков до сотен клеток смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера в первые дни инфекции, который в динамике менялся на лимфоцитарный.

Развернутая стадия заболевания характеризовалась двумя клиническими формами, имеющими особенности симптоматики, связанной с локализацией процесса в структурах ЦНС: менингоэнцефалитической (МЭ) — 84,6% случаев и полиоэнцефаломиелитической (ПЭМ) — 15,4% (**табл. 1**). При форме МЭ воспаление, как правило, возникало в подкорковых ганглиях и корковых структурах и реже — в стволе головного мозга, а при ПЭМ — преимущественно в стволе головного мозга и спинном мозге. Нарушение сознания различной степени тяжести наблюдалось у всех детей, но большая степень расстройств была характерна для формы МЭ, при которой достоверно чаще развивались эпилептические приступы фокальные или со вторичной генерализацией, возникали спастические геми- или тетрапарезы, наблюдалась псевдобульбарная симптоматика, корковые парезы зрения, гиперкинезы, а в крайне тяжелых случаях развивалась эпилепсия Кожевникова острого периода.

Гиперкинезы, чаще миоклонического характера, локализовались в половине лица, в руках, языкоглоточной мускулатуре, усиливались при движениях и проходили в течение сна, что отличало их от миокло-

нической формы эпилепсии. При форме ПЭМ во всех случаях возникали вялые парезы (параличи) мышц шеи, плечевого пояса, рук, а в редких случаях (2 из 16) — нижних конечностей. Парезы имели асимметричный характер и всегда были более выражены в тех группах мышц, которые имели максимально близкое расположение к месту присасывания клеща, подтверждая значение периневрального пути распространения вируса в развитии клинических симптомов болезни. У большинства детей с формой ПЭМ наблюдались стволовые симптомы, связанные с поражением ядер двигательных черепных нервов (3, 4, 6, 7, реже бульбарной группы). Формы МЭ и ПЭМ в 2 анализируемых группах были сопоставимы по частоте и составили: в 1-й группе — 71 (13%) случай и во 2-й группе — 17 (3%).

#### *Эффективность терапии при остром периоде заболевания*

Для оценки эффективности противовирусной и серотерапии в остром периоде КЭ было проведено сравнение динамики симптомов в 1-й и 2-й группах (**табл. 2**). У детей 1-й группы достоверно быстрее купировалась фебрильная лихорадка, а также более чем в 2 раза по сравнению со 2-й группой сокращался период нарастания неврологических симптомов, быстрее регрессировал отек мозга и восстанавливалось сознание, что позволило уменьшить сроки пребывания в отделении интенсивной терапии в среднем на 5 сут, а в стационаре — на 16 сут.

Сравнительный анализ вирусологических данных в двух группах показал, что у большинства пациентов 2-й группы, получавших ПКГ и рибонуклеазу, IgM к вирусу КЭ определялись более продолжительный период, по сравнению с пациентами 1-й группы. Так, в 75% случаев у детей 2-й группы IgM в сыворотке крови сохранялись через 3 мес, а в 45% — и через 12 мес после начала терапии (**табл. 3**), тогда как в 1-й группе через 3 мес IgM не определялись у 94%

**Таблица 2. Временные характеристики острого течения очаговых форм КЭ в зависимости от терапии в обеих группах,  $M \pm m$ , сут**  
**Table 2. The duration of clinical characteristics of the acute course of focal CE forms depending on therapy in two groups,  $M \pm m$ , days**

Клинический симптом	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=20)	p
Повышение $t > 38^\circ\text{C}$	7,3±1,9	15±3,5	0,0006
Нарастание симптомов	3±0,8	7,2±2,9	0,0001
Нарушение сознания	4,7±1,6	9,4±2,7	0,002
Менингеальные симптомы	13,2±2,3	14,8±4,2	>0,05
Сроки санации ЦСЖ	15,2±4,2	20,9±4,3	0,02
Пребывание в отделении ИТ	7,2±3,5	12,5±2,1	0,03
Продолжительность ИВЛ	3,4±1,1	8±2,8	0,005
Койко/день	36,2±5,7	52,4±8,9	0,01

*Примечание.* ИТ — отделение интенсивной терапии неотложных состояний; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.  
*Note.* IT — Emergency Intensive Care Unit.

**Таблица 3. Динамика положительных вирусологических результатов (ИФА, ПЦР) на вирус КЭ в крови и ЦСЖ**  
**Table 3. Dynamics of positive virological results (ELISA, PCR) for CEE virus in the blood and CSF in two groups**

Группа	До лечения	15—19-е сутки лечения	20—25-е сутки лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
<i>IgM к вирусу КЭ в сыворотке крови (+)</i>						
1-я	84/28/33,3	84/79/94	83/70/84,3	84/5/6	82/0/0	84/0/0
2-я	20/10/50	20/19/95	20/17/85	20/15/75	19/10/52,6	20/9/45
p	—	—	—	0,0012	0,0014	0,002
<i>IgG к вирусу КЭ в сыворотке крови (+)</i>						
1-я	84/0/0	84/43/51,2	83/83/100	84/84/100	82/82/100	84/84/100
2-я	20/0/0	20/11/55	20/20/100	19/19/100	19/19/100	20/20/100
p	—	—	—	—	—	—
<i>ПЦР и/или антиген методом ИФА в крови (+)</i>						
1-я	84/82/97,6	84/8/9,5	83/0/0	84/0/0	82/0/0	84/0/0
2-я	20/19/95	20/3/15	20/0/0	19/0/0	19/0/0	84/0/0
p	—	>0,05	—	—	—	—
<i>ПЦР и/или антиген методом ИФА в ЦСЖ (+)</i>						
1-я	84/84/100	84/2/2,3	2/0/0	—	—	—
2-я	20/20/100	20/10/50	10/9/90	9/6/66,7	6/6/100	—
p	—	0,001	—	—	—	—

*Примечание.* Данные представлены в виде  $n/n^1/\%$ , где  $n$  — число обследованных,  $n^1$  — число и процент положительных результатов.  
*Note.*  $n/n^1/\%$  ( $n$  is the number of examined,  $n^1$  is the number and percentage (%) of positive results)

детей. Более продолжительный синтез IgM сопровождался пролонгированным периодом детекции АГ и/или РНК вируса в ЦСЖ. Так, у 97,8% детей 1-й группы, получавших рибавирин и ИФН- $\alpha 2$ , вирус КЭ не определялся методами ПЦР и ИФА в ЦСЖ на 15—19-е сутки терапии. Во 2-й группе АГ и/или РНК вируса на 15—19-е сутки выявлялась в  $1/2$  случаев, а у 6 (30%) детей и через 3, и через 6 мес от начала терапии. В отличие от динамики продукции IgM, частота регистрации специфических IgG и АГ и/или РНК вируса в крови не имела достоверных различий в обеих группах.

Исходы КЭ через 1 год при разных вариантах терапии в двух группах имели существенное различие (табл. 4). В 1-й группе выздоровление без неврологического дефицита составило 83,3%. При форме ПЭМ сохранялись парезы с «мозаичными» амиотрофиями пораженных мышц плечевого пояса, при МЭ — спа-

стические парезы до 3—4 баллов в сочетании с редкими эпилептическими приступами (1—2 раза в год) и легкими когнитивными нарушениями внимания и памяти. Из 14 пациентов с неполным восстановлением — 12 (85,7%) начали терапию через 5 сут от начала заражения, что, вероятно, явилось одним из факторов неполного регресса после проведенной терапии. У всех пациентов, имевших остаточный неврологический дефицит, тяжесть парезов, частота приступов и другие проявления имели положительную динамику по сравнению с острым периодом, отсутствовали лабораторные признаки репликации вируса.

У детей 2-й группы только в 3 случаях заболевание завершилось выздоровлением. У 30% пациентов 2-й группы отмечалось прогрессирование симптомов через 3—4 мес после терапии острого периода. При прогрессировании у больных развивались миоклонии мышц, нарастали по тяжести парезы. В патоло-

**Таблица 4. Клинические исходы очаговых форм КЭ в зависимости от терапии в двух группах после 1 года терапии, абс. (%)**  
**Table 4. Clinical outcomes of focal forms of tick-borne encephalitis depending on therapy in two groups after 1 year of therapy (abs/%)**

Исход	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=20)	p
Выздоровление без дефицита	70 (83,3)	3 (30)	0,004
Двигательный дефицит	10 (11,9)	5 (25)	—
Двигательный дефицит+*	4 (4,8)	6 (30)	0,01
Прогрессирование	0	6 (30)	>0,05
Эпилепсия Кожевникова	0	5 (25)	
Амиотрофический синдром	0	1 (5)	

*Примечание.* \* — двигательный дефицит сочетался с редкими эпилептическими приступами и/или когнитивными нарушениями.  
*Note.* \* — motor deficit combined with rare epileptic seizures and/or cognitive impairment.

**Таблица 5. Динамика картины МРТ при очаговых формах КЭ в 1-й и 2-й группах через 3 и 12 мес терапии, абс. (%)**  
**Table 5. Dynamics of the MRI picture with focal forms of tick-borne encephalitis, depending on therapy in two groups at 3 and 12 months (abs/%)**

Данные МРТ	Через 3 мес			Через 12 мес		
	1-я группа	2-я группа	p	1-я группа	2-я группа	p
Расширение САП	4 (4,80)	10 (50)	0,001	2 (2,4)	10 (50)	0,002
Вентрикулодилатация	28 (33,3)	10 (50)	—	19 (22,6)	17 (85)	0,014
Кисты	4 (4,8)	1 (50)	—	4 (4,8)	1 (5)	—
Очаги воспаления	6 (7,1)	8 (40)	0,023	0	0	—
Очаги глиоза	2 (2,4)	—	—	2 (2,4)	2 (10)	>0,05

*Примечание.* САП — субарахноидальные пространства (subarachnoidspaces).

гический процесс вовлекались группы мышц, которые не были поражены в остром периоде болезни, а также учащались эпилептические приступы, которые сопровождались когнитивными нарушениями различной степени тяжести. Более чем у 1/2 пациентов 2-й группы (11 детей) наблюдались различные дефициты, при этом преобладали сочетанные варианты дефицитов (парезы, атаксия, эпилептические приступы). Отсутствие клинического прогрессирования и отрицательные результаты вирусологических данных позволили говорить об осложнении, а не о хроническом течении инфекции.

Проведение МРТ в остром периоде КЭ выявляло очаги гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ в таламусе (100%), базальных ганглиях (77,9%), реже — в стволе и спинном мозге (10,6%) (рис. 1). Как в 1-й группе, так и во 2-й очаги полностью регрессировали через 1 год (табл. 5). Однако у детей 1-й группы положительная динамика протекала быстрее и через 3 мес очаги выявлялись только в 7,1% случаев, тогда как во 2-й группе — в 40%. В исходе в обеих группах наиболее часто формировалась внутренняя гидроцефалия заместительного характера с расширением желудочковой системы и реже — наружная. Частота развития заместительной гидроцефалии была выше у пациентов, получавших ПКГ и рибонуклеазу (рис. 2). При развитии хронической инфекции и утяжелении неврологических проявлений нарастали явления атрофии структур задней черепной ямки (ствола и мозжечка) (рис. 3), а также коры с дальнейшим расширением субарахноидальных пространств. В еди-

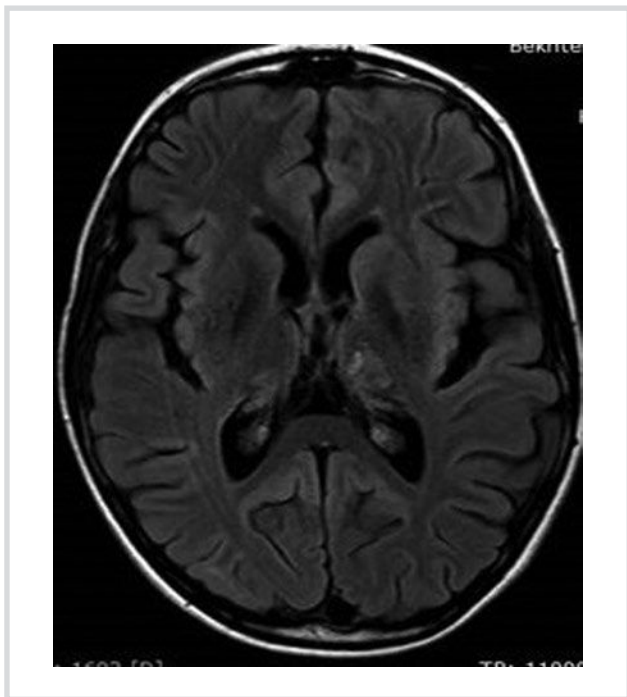


**Рис. 1. МРТ (FLAIR-ИП, аксиальная плоскость) головного мозга пациента Н., 9 лет.**

Диагноз: КЭ, МЭ-форма, острый период. Видны очаги в базальных ганглиях и таламусах, больше слева.

**Fig. 1. MRI (FLAIR-IP, axial plane) of the brain of patient N., 9 years old.**

Diagnosis: CE, ME form, acute period. Foci are visible in the basal ganglia and thalam-sah, more to the left.



**Рис. 2.** МРТ (FLAIR-ИП) головного мозга пациента *Н.* через 1 год.

Диагноз: КЭ, хроническое течение. Отсутствие очагов воспаления, расширение боковых желудочков, больше слева, и субарахноидальных пространств, силвиевой щели.

**Fig. 2.** MRI (FLAIR-IP) of the brain of the same patient *N.* after 1 year.

Diagnosis: TBE, chronic course. The absence of foci of inflammation, the expansion of the lateral ventricles, more on the left and subarachnoid spaces, sylvian fissure.

нических случаях у детей обеих групп выявлялись мелкие кисты (5–10 мм в диаметре) в таламусах или участки глиоза (до 3–10 мм). Отсутствовали корреляции между появлением кист и зон глиоза и исходами КЭ. Данные МРТ свидетельствовали о значимости сосудистого компонента воспаления только в остром периоде КЭ, что подтверждало ранее опубликованные данные [10].

#### **Эффективность терапии при хроническом течении заболевания**

Оценка эффективности противовирусной и серотерапии при хроническом течении КЭ также проводилась в двух группах: 3-й и 4-й, в которые входили соответственно 15 и 11 больных. В 21 (80,7%) случае КЭ имел вторично-хроническое течение, связанное с неэффективностью терапии острого периода, а в 5 (9,3%) — первично-хроническое при отсутствии сведений об остром периоде инфекции. При вторично-хроническом течении прогрессирование симптоматики возникало после периода улучшения продолжительностью 1–3 мес — у 18 (85,7%) больных. В остальных случаях улучшение отсутствовало, и симптомы после острого периода нарастали постепенно. Среди синдромов хронического течения наиболее часто встречалась эпилепсия Кожевникова-



**Рис. 3.** МРТ (Т2-ВИ, сагиттальная плоскость) головного мозга пациента *Г.*, 15 лет.

Диагноз: КЭ, хроническое течение, эпилепсия Кожевникова. Отсутствие очагов воспаления, атрофические изменения структур задней черепной ямки.

**Fig. 3.** MRI (T2-VI, sagittal plane) of the brain of patient *G.*, 15 years old.

Diagnosis: CE, chronic course, Kozhevnikov epilepsy. The absence of foci of inflammation, atrophic changes in the structures of the posterior cranial fossa.

ва (61,5%). Более редкими были другие синдромы: амиотрофический (15,4%), эпилептический (15,4%) и гиперкинетический (7,7%). Общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы при хроническом течении встречались нечасто, плеоцитоз в ЦСЖ выявлялся только в 42,3%, а основными проявлениями нейроинфекции были очаговые симптомы (табл. 6). При эпилепсии Кожевникова наблюдались сложные и простые моторные фокальные, а также моторные со вторичной генерализацией приступы. Реже возникали и другие формы приступов — адверсивные, тонические постуральные. Во всех случаях эпилепсия сочеталась со спастическими парезами (87,5%), миоклоническим гиперкинезом (100%), чаще возникающим по гемитипу в мимической мускулатуре лица, в языке, мягком небе и в пальцах рук. Также часто встречались мозжечковые и стволовые глазодвигательные симптомы. В 5 случаях наблюдался тетрапарез со снижением мышечной силы до 1–2 баллов в сочетании с ежедневными эпилептическими приступами, что приводило к невозможности самостоятельного передвижения и самообслуживания. У 4 детей присутствовали только эпилептические приступы при отсутствии других очаговых проявлений, характерных для эпилепсии Кожевникова. У 4 больных амиотрофический синдром (последствия поражения передних рогов спинного мозга) проявлялся асимметричными вялыми парезами

**Таблица 6. Частота клинических симптомов при различных формах хронического течения КЭ, абс (%)**

**Table 6. The frequency of clinical symptoms in various forms of chronic CE in children, n=26 (abs/%)**

Клинический симптом	Эпилепсия Кожевникова (n=16)	АМС (n=4)	ЭС (n=4)	ГКС (n=2)
Общеинфекционный	3 (18,8)	2 (50)	1 (25)	1/50
Общемозговой (головная боль, рвота)	2 (12,5)	0	0	1/50
Менингеальный	2 (12,5)	0	1 (25)	0/0
Эпилептический приступ	16 (100)	0	4 (100)	0/0
Спастический паралич	14 (87,5)	2 (33,3)	0	0/0
Вялый паралич	3 (18,8)	6 (100)	0	0/0
Гиперкинез	16 (100)	0	0	2/100
миоклонии	16 (100)	0	0	1/50
другие формы	2 (12,5)	0	0	2/100
Мозжечковый	12 (75)	0	1 (25)	0/0
Стволовый	12 (75)	5 (70)	0	0/0
Когнитивный	8 (50)	0	2 (50)	0/0
Плеоцитоз в ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл)	8 (50)	1 (25)	1/25	1/50

*Примечание.* АМС — амиотрофический синдром (amyotrophic syndrome); ЭС — эпилептический синдром (epileptic syndrome); ГКС — гиперкинетический синдром (hyperkinetic syndrome).

**Таблица 7. Динамика вирусологических данных при хроническом течении КЭ в зависимости от терапии**

**Table 7. Dynamics of virological data in chronic course of tick-borne encephalitis depending on the therapy in two groups, n/n<sup>1</sup> /% (n is the number of patients examined, n<sup>1</sup> is the number and percentage (%) of positive results)**

Группа	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
<i>IgM к вирусу КЭ в сыворотке крови (+)</i>			
3-я	15/14/93,3	15/1/0	15/0/0
4-я	11/11/100	11/11/100	11/10/90,9
<i>p</i>	—	0,001	0,001
<i>IgGк вирусу КЭ в сыворотке крови</i>			
3-я	15/15/100	15/15/100	15/15/100
4-я	11/11/100	11/11/100	11/11/100
<i>p</i>	—	—	—
<i>ПЦР и/или АГ вируса КЭ в крови</i>			
3-я	15/0/0	15/0/0	15/0/0
4-я	11/0/0	11/0/0	11/0/0
<i>p</i>	—	—	—
<i>ПЦР и/или АГ вируса КЭ в ЦСЖ</i>			
3-я	15/15/100	15/3/20	3/0/0
4-я	11/11/100	11/10/90,9	10/10/100
<i>p</i>	—	0,002	0,001

*Примечание.* Данные представлены в виде n/n<sup>1</sup>/%, где n — число обследованных, n<sup>1</sup> — число и процент (%) положительных результатов.  
*Note.* n/n<sup>1</sup>/% (n is the number of examined, n<sup>1</sup> is the number and percentage (%) of positive results).

рук, шеи, плечевого пояса, которые распространялись на другие группы мышц и нарастали по тяжести. У 2 детей хроническое течение КЭ проявлялось хореоформными и атетодными гиперкинезами (гиперкинетический синдром).

У всех пациентов с хроническим течением КЭ сохранение репликации вируса подтверждалось положительными вирусологическими результатами исследования ЦСЖ до начала лечения (табл. 7). Через 6 мес терапии АГ и/или РНК вируса в ЦСЖ у пациентов 3-й группы выявлялся в 20% случаев, а через 1 год — ни у одного из обследованных. У пациентов 4-й группы АГ и/или РНК вируса КЭ определялись

в ЦСЖ в 100%, а IgM в крови сохранялись в 90,9% в течение всего периода терапии.

После 1 года терапии в у пациентов 3-й группы, получавших комплексную противовирусную терапию (рибавирин и рекомбинантный ИФН-α2, а в последующем — препарат релиз-активных антител к ИФН-γ) и цитофлавин, в 86,7% случаев отмечалась положительная динамика с регрессом большей части симптомов. У больных наблюдалось уменьшение тяжести парезов, стволовой симптоматики и гиперкинетического синдрома, частоты эпилептических приступов, а в 46,1% случаев их купирование в течение не менее 6 мес на фоне приема антиконвульсантов.



**Таблица 8.** Динамика клинических симптомов и данных МРТ при хроническом течении КЭ в зависимости от терапии в течение 1 года, абс (%)

**Table 8.** Dynamics of clinical and MRI for chronic course of tick-borne encephalitis depending on therapy in two groups after 1 year of therapy, abs (%)

Показатель	3-я группа, n=15	4-я группа, n=11	p
Динамика клинической картины через 1 год терапии			
Улучшение (регрессирующее течение)	13 (86,7)	0	0,001
сокращение частоты приступов в 2 раза и более	7 (53,8)	0	
отсутствие приступов 6 мес и более	6 (46,1)	0	
уменьшение двигательного дефицита	13 (100)	0	
уменьшение амплитуды и частоты гиперкинезов	10 (76,9)	0	
уменьшение атрофии мышц	3 (23,1)	0	
Стабилизация	1 (6,7)	3 (27,2)	>0,05
Прогрессирование	0	8 (72,7)	0,001
Выздоровление	1 (6,7)	0	
Данные МРТ через 1 год терапии			
атрофия структур ЗЧЯ	1 (6,7)	11 (100)	0,0011
атрофия белого вещества (вентрикулодилатация)	6 (40)	11 (100)	0,01
атрофия корковых отделов (расширение САП)	1 (6,7)	8 (72,7)	0,0012
атрофия шейного отдела спинного мозга	0	5 (40)	
новые очаги воспаления, глиоза, кисты	0	0	—
без динамики	9 (60)	0	0,001

Примечание. ЗЧЯ — задняя черепная ямка (posterior cranial fossa).

Однако полный регресс симптоматики имел место только у 1 пациента с эпилепсией Кожевникова, у которого терапия привела к восстановлению двигательного дефицита и отсутствию эпилептических приступов. Динамика картины МРТ через 1 год от начала терапии выявила отсутствие нарастания атрофических изменений у большинства пациентов 3-й группы. У пациентов 4-й группы, получавших ПКГ и рибонуклеазу, отсутствовала положительная динамика в 72,7% случаев. Стабильная картина симптомов с отсутствием прогрессирования наблюдалась только у 3 (18,2%) больных. По данным МРТ головного и спинного мозга, у пациентов 4-й группы нарастали явления атрофии и заместительной гидроцефалии при отсутствии появления «новых» очагов воспаления.

При диффузионно-тензорной трактографии у 4 пациентов с хроническим течением КЭ было выявлено изменение состояния кортико-спинальных трактов головного мозга, визуализация которых ухудшалась, свидетельствуя о нарушении их функционального состояния (рис. 4, а и б, на цв. вклейке). При этом при проведении стандартных МРТ головного мозга у этих пациентов (T1-, T2-ВИ и FLAIR) не определялись какие-либо структурные нарушения (кисты, очаги и др.), которые могли быть причиной нарушения целостности пирамидных трактов. У 3 детей с выздоровлением после острого течения КЭ изменений при трактографии не было.

## Обсуждение

Вопросы терапии КЭ являются актуальными и обсуждаются в научно-практической литературе.

Большая часть зарубежных авторов уделяют внимание реанимации и профилактике, подчеркивая отсутствие этиотропных препаратов против вируса КЭ [11–13]. В России с профилактической и лечебной целью в течение нескольких десятков лет применяется ПКГ, содержащий специфические антитела к вирусу КЭ [14]. Однако известно, что специфический гуморальный иммунный ответ не способен без участия клеточного звена обеспечить выздоровление от многих вирусных инфекций. Считается, что только клеточный иммунный ответ влияет на скорость клиренса («очистки») от той или иной вирусной инфекции. Антитела связывают вирус на этапе виремии, не проникают внутрь инфицированных клеток, что не позволяет им элиминировать вирус, находящийся в цитоплазме или встроенный в ядро клеток. Возможность периневрального распространения вируса от места первичного поражения, кратковременный период циркуляции вируса КЭ в крови, вероятно, являются одним из факторов неэффективности ПКГ в профилактических и лечебных целях [15, 16]. Исследования, проведенные в клинике нейроинфекций, по сравнительной оценке эффективности ПКГ для профилактики КЭ у детей, показали его недостаточный защитный эффект, по сравнению с препаратом анаферон, который обеспечил 100% защиту у 640 детей [17]. Вирус КЭ обладает тропностью к нейронам головного и спинного мозга, реплицируется в цитоплазме, может распространяться на «соседние» клетки или находиться в латентном состоянии внутриклеточно многие годы после перенесенной инфекции [18, 19]. Прогрессирование КЭ с развитием хронического течения, которое встреча-

ется в различных регионах РФ до настоящего времени, свидетельствует о важности вопросов этиотропной терапии этой нейроинфекции [20]. Терапия хронического течения КЭ сопряжена с еще большими трудностями и представлена разными направлениями: совершенствованием нейрохирургических методик, разрушающих источник гиперкинезов и эпилептических приступов; внедрением современных антиконвульсантов; а также поиском этиотропных средств, позволяющих остановить репликацию вируса. Большинство современных стереотаксических операций при эпилепсии Кожевникова направлены на разрушение вентролатеральных ядер таламуса, а их положительный эффект не превышает 50%. Так, по данным С.Е. Гуляевой [21], оперативное лечение 10 взрослых пациентов с эпилепсией Кожевникова с применением различных стереотаксических методов позволило улучшить состояние в 50%, стабилизировать — в 10%, тем не менее в 1 случае наблюдался летальный исход, а в 2 — ухудшение состояния. По результатам исследования других авторов [22], положительный эффект нейрохирургического лечения 4 пациентов также составил 50%. Использование современных антиконвульсантов перспективно, однако, вероятно, недостаточно для терапии хронической нейроинфекции, в случае которой этиотропная терапия должна оставаться ведущей.

Одним из недостатков препарата ПКГ является тот факт, что препарат производится из крови здоровых доноров, которые обследуются только на гепатиты В, С и ВИЧ и не обследуются на многие другие вирусные инфекции, передающиеся парентерально. Герпесвирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Бarr, герпес 6-го, 7-го типов), инфекции, вызванные парвовирусом В19, могут иметь клинически асимптомное течение, инфицировать клетки крови и передаваться через препараты. Эти факторы делают применение ПКГ небезопасным, при том что эффективность препарата существенно уступает современному противовирусным средствам. Использование ПКГ в клинике нейроинфекций до 2003 г. показало, что ПКГ в остром периоде КЭ даже совместно с рибонуклеазой не позволяло избежать хронического течения, которое развивалось у каждого третьего пациента и приводило к тяжелым неврологическим дефицитам в 17 (85%) случаях. При хроническом течении повторные курсы ПКГ и рибонуклеазы в течение года также оказались неэффективными.

Среди противовирусных препаратов широкое применение при различных вирусных инфекциях нашли рекомбинантные ИФН- $\alpha$ 2, которые имеют целый спектр иммуномодулирующих и противовирусных эффектов, направленных на блокирование синтеза вирусных частиц, а также стимуляцию клеточного и гуморального звена иммунитета [23]. Препарат рибавирин является ациклическим нуклеозидом, аналогом гуанозина. В РФ препарат рекомен-

дован для терапии вируса гепатита С совместно с рекомбинантными ИФН- $\alpha$ , а в монотерапии — при лихорадке с почечным синдромом. Вирус гепатита С, который, как и вирус КЭ, относится к семейству *Flaviviridae*, но к роду *Hepacivirus*, а также другие представители данного семейства имеют схожую антигенную структуру, общность морфологии вирионов и стратегию репликации [24]. Отдельные нерандомизированные исследования свидетельствуют об эффективности рибавирина для лечения инфекций, связанных с другими представителями рода *Flavivirus*: геморрагической лихорадки Крым-Конго, лихорадки Западного Нила, вируса желтой лихорадки, лихорадки Ласса, а также гриппа, парагриппа и респираторно-синтициальной инфекции [25—27]. Попытки создания других противовирусных препаратов для терапии флавивирусов находятся пока на стадии экспериментальных исследований [28]. Имеются исследования зарубежных авторов в отношении эффективности рибавирина против вируса кори в терапии подострого склерозирующего панэнцефалита [29]. Хотя спектр эффективности рибавирина достаточно широк, отсутствуют публикации, посвященные его применению при КЭ.

Другим препаратом, включенным в схему терапии КЭ у детей, в настоящем исследовании был препарат релиз-активных антител к ИФН- $\gamma$ . Этот препарат обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, в том числе за счет стимуляции синтеза ранних и поздних ИФН. Высокие риски развития хронической инфекции при КЭ через месяцы после острого периода, а также риски реактивации инфекции с ухудшением состояния пациентов при хроническом течении определили необходимость его длительного, в течение 6 мес, назначения пациентам.

Следует отметить, что помимо этиотропной терапии важным аспектом в комплексном лечении очаговых форм КЭ является применение цитофлавина, который представляет собой лекарственный препарат с многофакторным механизмом действия за счет входящих в его состав таких компонентов, как янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид и рибоксин. Цитофлавин способствует коррекции метаболического ацидоза, интенсификации утилизации кислорода тканями, оказывает дезагрегационное, антикоагулянтное действие, ингибируя фермент (поли-АДФ-рибозилсинтетаза), приводящий к дисфункции внутриклеточного белка и последующему апоптозу клеток, обладает прямым антигипоксическим эффектом за счет повышения АТФ и креатинфосфата, антиоксидантным действием за счет подавления радикальных процессов, восстановления окисленного глутамина, активирует ферменты клеток антиоксидантной системы, защищая их от разрушения, вызывает утилизацию глюкозы и жирных кислот, снижает концентрацию лактата и провоспалительных цитокинов в крови, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , тем самым оказывая противовоспалительное действие [30, 31].

Все вышесказанное объясняет эффективность комплексной терапии КЭ с применением цитофлавина.

Таким образом, очаговые формы КЭ развиваются у детей в возрасте 8—17 лет, протекают с развитием МЭ- (84,6%) или ПЭМ- (15,4%) форм, сопровождаются общеинфекционной, общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматикой, связанной с поражением двигательных нейронов головного и спинного мозга. При КЭ имеет место прогрессирование заболевания с развитием вторично-хронического течения при неэффективности терапии острого периода: в 61,5% случаев — развитие эпилепсии Кожевникова, в 15,4% — амиотрофический, в 15,4% — гиперкинетический и в 7,7% — эпилептический синдромы. Раннее применение в острый период КЭ противовирусной терапии, включающей рибавирин, рекомбинантные ИФН- $\alpha 2b$  и релиз-активные антитела к ИФН- $\gamma$ , способствует сокращению продолжительности лихорадки, нарушения сознания и нарастания очаговых симптомов на 4—5-е сутки, прекращению репликации вируса в ЦСЖ к 15—19-м суткам у 97,8% детей и позволяет добиться в 83,3% случаев полного выздоровления без неврологического дефицита. При хроническом течении КЭ применение противовирусной терапии у 73,3% детей способствует уменьшению активности патологического процесса, что коррелирует с уменьшением выраженности клинических проявлений, таких как распространенность гиперкинезов, частота эпилептических приступов и степень парезов, а у 6,7% пациентов приводит к выздоровлению.

Во всех случаях в настоящем исследовании наблюдалось прекращение репликации вируса КЭ в

ЦСЖ и прогрессирования атрофии по данным МРТ. Следует отметить, что на исходы КЭ как острого, так и хронического течения влияла продолжительность противовирусной терапии: при остром течении — около 1 мес, а при хроническом — не менее 4—6 мес с последующим назначением релиз-активных антител к ИФН- $\gamma$  в течение 6 мес. Начало проведения противовирусной терапии в максимально ранние сроки (не позднее 5 сут от начала заболевания) имело наибольшую эффективность. Применение цитофлавина — препарата комплексного действия — во всех случаях способствовало оптимизации течения заболевания.

Результаты настоящего исследования показали, что терапия КЭ в остром периоде с помощью ПКГ в сочетании с рибонуклеазой неэффективна, поскольку у пациентов на этом фоне имели место большая продолжительность отека головного мозга и нарушения сознания, продленная репликация вируса в ЦСЖ, развитие хронической инфекции (в  $1/3$  случаев) и тяжелый остаточный дефицит (у 85% пациентов). При хроническом течении КЭ на фоне терапии ПКГ и рибонуклеазой отсутствовала обратная динамика симптомов, что коррелировало с отрицательной динамикой вирусологических данных и результатов МРТ. Представленные данные являются научным обоснованием для широкого внедрения в практику противовирусного лечения КЭ и отказа от серотерапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Панов А.Г. *Клещевой энцефалит*. М.: Медгиз; 1956. Panov AG. *Tick-borne encephalitis*. М.: Medgiz; 1956 (In Russ.).
2. Шаповал А.Н. *Клещевой энцефаломиелит*. М.: Медицина; 1980. Shapoval AN. *Tick-borne encephalitis*. М.: Meditsina; 1980. (In Russ.).
3. Леонова Г.Н., Беляков С.И., Кондратов И.Г. *Современный взгляд на дальневосточную популяцию вируса клещевого энцефалита*. Материалы Российской конференции «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». 12—13 декабря 2017, Т. XXXI (1). М. 2017. Leonova GN, Belyakov SI, Kondratov IG. *A modern view on the Far Eastern population of tick-borne encephalitis virus*. Proceedings of the Russian conference «Tick-borne encephalitis and other tick-borne infections». 12—13.12.2017, Т. XXXI (1). М. 2017. (In Russ.).
4. Сорокина М.Н. *Клещевой энцефалит. Инфекционные болезни у детей*. Руководство для врачей. Под ред. Ивановой В.В. М.: Медицинское информационное агентство; 2002. Sorokina MN. *Tick-borne encephalitis. Infectious diseases in children. A guide for doctors*. Pod red. Ivanovoj V.V. М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2002. (In Russ.).
5. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. *Клещевые инфекции у детей*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008. Skripchenko NV, Ivanova GP. *Tick infections in children. A guide for doctors*, М.: Meditsina; 2008. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Кваскова Н.Е., Миронов М.Б., Глухова Л.Ю., Чадаев В.А., Какаулина В.С., Петрухин А.С. Кожевниковская эпилепсия при клещевом русском весенне-летнем энцефалите. *Детская больница*. 2011;2:30-34.
7. Mukhin KYu, Kvaskova NE, Mironov MB, Glukhova LYu, Chadaev VA, Kakaulina VS, Petrukhin AS. Kozhevnikovskaya epilepsy with tick-borne Russian spring-summer encephalitis. *Detskaya bol'nitsa*. 2011;2:30-34. (In Russ.).
8. Mameniškien R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: A review. *J Seizure*. 2017;44:74-80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.010>
9. Иерусалимский А.П. *Клещевой энцефалит*. Новосибирск; 2001. Ierusalimskij AP. *Tick-borne encephalitis*. Novosibirsk; 2001. (In Russ.).
10. Клинические рекомендации. *Клещевой вирусный энцефалит у взрослых*. М. 2014. *Clinical guidelines. Tick-borne viral encephalitis in adults*. М. 2014. (In Russ.).
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей. *Инфекционные болезни*. 2004;2(3):5-11. Skripchenko NV, Ivanova GP, Trofimova TN, Morgatskij NV. Features of tick-borne encephalitis in children. *Infektsionnye bolezni*. 2004;2(3):5-11. (In Russ.).
12. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371:1861-1871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60800-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60800-4)
13. Ruzek D, AvsicZupanc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, Kholodilov I, Knap N, Kozlovskaya L, Matveev A, Miller AD, Osolodkin DI, Överby AK, Tikunova N, Tkachev S, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019;164:23-51.

- <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>
13. Stock I. Tick-borne encephalitis an update. *Med Monatsschr Pharm.* 2016;39(5):190-196.
  14. Смородинцев А.А. *Внимание — клещ! Энцефалит. Боррелиоз.* СПб.: Информ-Навигатор; 2012.  
Smorodintsev AA. *Attention — tick! Encephalitis. Borreliosis.* SPb.: Inform-Navigator; 2012. (In Russ.).
  15. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. *Инфекции, передаваемые клещами. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста.* СПб. 2013.  
Skripchenko NV, Ivanova GP. *Tick-borne infections. Selected lectures on infectious and parasitic pathology of children's age.* SPb. 2013. (In Russ.).
  16. Иванова Г.П. *Клещевой энцефалит. Справочник по инфекционным болезням у детей.* Под ред. Акад. РАН Лобзина Ю.В. СПб.: СпецЛит; 2013.  
Ivanova GP. *Tick-borne encephalitis. Handbook of Infectious Diseases in Children.* Ed. Acad. RAS Lobzina Yu.V. SPb.: SpecLit; 2013. (In Russ.).
  17. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А. Иванова Г.П., Тюленева Г.А., Караськова Н.Г., Иванова М.В., Карасев В.В. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей. *Инфекционные болезни.* 2005;3(4):5-10.  
Skripchenko NV, Morgatskij NV, Aksenov OA, Ivanova GP, Tyuleneva GA, Karas'kova NG, Ivanova MV, Karasev VV. A new approach to the prevention of tick-borne encephalitis in children. *Infektsionnye bolezni.* 2005;3(4):5-10. (In Russ.).
  18. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. *Хронический клещевой энцефалит.* Новосибирск: Наука (Сиб. Отд.); 1986.  
Pogodina VV, Frolova MP, Erman BA. *Chronic tick-borne encephalitis.* Novosibirsk: Science (Sib. Dep.); 1986. (In Russ.).
  19. Аммосов А.Д. *Клещевой энцефалит.* Кольцово. 2002.  
Ammosov AD. *Tick-borne encephalitis.* Koltsovo. 2002. (In Russ.).
  20. Демьяновская Е.Г., Карань Л.С., Перекопская Н.Е. и соавт. *Кожевниковская эпилепсия после перенесенного клещевого энцефалита (наблюдение в стационаре Москвы).* Материалы Российской конференции «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». 12—13 декабря 2017. М. 2017.  
Demyanovskaya EG, Karan LS, Perekopskaya NE. *Kozhevnikovskaya epilepsy after tick-borne encephalitis (observation in a hospital in Moscow).* Materials of the Russian conference «Tick-borne encephalitis and other tick-borne infections». 12—13 December 2017. M. 2017. (In Russ.).
  21. Гуляева С.Е. *Эпилепсия Кожевникова.* Монография (2-е изд.). Владивосток: Уссури; 2005.  
Gulyaeva SE. *Epilepsy Kozhevnikov.* Monograph (2nd ed.). Vladivostok: Ussuri Publishing House; 2005. (In Russ.).
  22. Kurbanov O, Nurmetov N, Ibodullaev Z, Abdullaeva D. Pathogenetic mechanisms in epileptic myoclonus hyperkinesia Abstracts. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2016;22:132.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.316>
  23. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. *Антивирусные средства в педиатрии.* М.: Русский врач; 2005.  
Ershov FI, Romantsov MG. *Antiviral agents in pediatrics.* M.: Russian doctor; 2005. (In Russ.).
  24. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flavivirus (Seminar). *Lancet.* 2008;371:500-509.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60238-X)
  25. Beigel JH. *Antivirus therapy.* Goldman-Cecil Medicine, Chapter. 2016;360:2177-2185.
  26. Schleiss MR. Principles of Antivirus therapy. *Infection Disease.* 2016;Part XVII:1538-1542.
  27. Polle CL, Kimberlin DW. Antiviral Drugs in newborn and children. *Pediatric Clin N Amer.* 2017;64:1403-1415.  
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.014>
  28. Galabov AS, Mukova L, Abashev YP, Wassilewa L, Tzvetkov P, Minkov V, Barinskiy IF, Rice CM, Ouzounov S, Sidzhakova D. Cycluridine: A novel antiviral effective against flaviviruses. *Antivir Chem Chemother.* 2017;25(2):58-67.  
<https://doi.org/10.1177/2040206617723442>
  29. Hosoya M. Anti SSPE drugs. *Nihon Rinsho.* 2012;70(4):625-628.
  30. Афанасьев В.В. *Неотложная токсикология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.  
Afanasyev VV. *Emergency toxicology.* M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
  31. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11-2):67-74.  
Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EYu, Egorova ES, Surovtseva AV. Cytoflav in efficacy in the treatment of disseminated encephalomyelitis in children *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11-2): 67-74. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711711267-74>

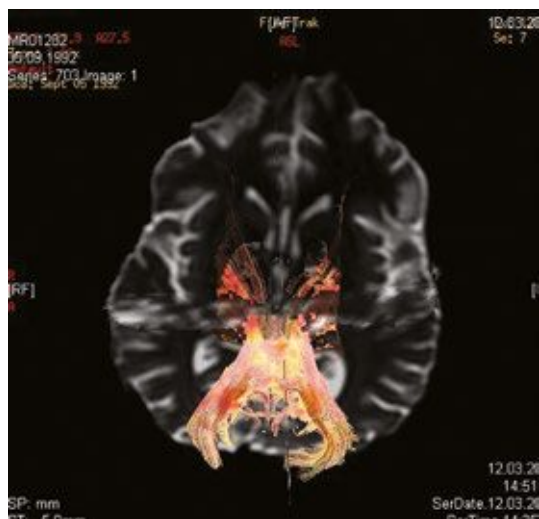
Поступила 10.06.19

Received 10.06.19

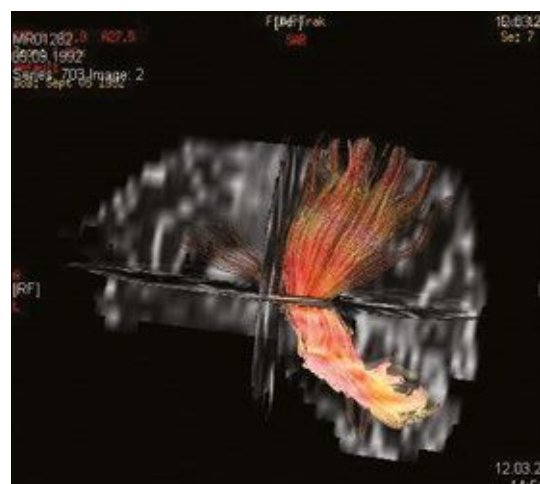
Принята к печати 17.06.19

Accepted 17.06.19

К статье *Н.В. Скрипченко и соавт.* «Эффективность противовирусной терапии и серотерапии клещевого энцефалита у детей»



а



б

**Рис. 4.** DWI, диффузионная тензорная трактография того же больного.

а — аксиальная, б — сагиттальная плоскость. Наблюдается «обеднение» кортикоспинальных трактов головного мозга в результате нарушения их функционального состояния.

**Fig. 4.** DWI, diffusion tensor tractography of the same patient.

а — axial, б — sagittal plane. There is a «depletion» of the corticospinal tracts of the brain as a result of a violation of their functional state.