

На правах рукописи

Поляхова Юлия Николаевна

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

14.01.20– анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Донецк 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г.Донецк

Научный руководитель:	доктор медицинских наук, профессор Колесников Андрей Николаевич
Официальные оппоненты:	Пшениснв Константин Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ; Обедин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Защита состоится « 16 » декабря 2022 года в 14 .00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, пр. Ленинский, 47 (поликлиника ИНВХ им В.К.Гусака) Тел. факс: +38 (062). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « » _____ 2022 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 01.012.04

д.м.н., доцент

Е.Р.Балацкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Тяжелое течение и частота церебральных осложнений до 40% (М.Н.Сорокина, В.В. Иванова, 2003), обуславливают актуальность темы инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей, хотя им отводится лишь 3-5 % в когорте общей инфекционной патологии (Н.В.Соловей, И.А. Карпов и соавт., 2017). Общие интоксикационные проявления у детей нередко нивелируют неврологическую симптоматику, что приводит к поздней диагностике нейроинфекций и неадекватности терапии в первые дни заболевания. Практически значимым в отношении нейроинфекций является вопрос определения критериев угрожаемых жизни состояний и выбора стартовой терапии, последовательности и целесообразности способов лечения в каждом индивидуальном случае (М. Н. Сорокина, В.В. Иванова, 2003). Группой риска для нейроинфекций являются дети раннего возраста - 70-80% заболевших относятся к возрасту от 2 месяцев до 5 лет (И.Б. Асташева, М.Р. Гусева и соавт., 2020). У детей первых лет жизни, в случае внедрения в организм инфекционных агентов, в зависимости от индивидуальных резервов организма, происходит нарушение иммунологической реактивности в виде гипо- или гиперфункции иммунной системы, иммунологической толерантности к агенту (Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт, 2010). Неврологические осложнения различной степени тяжести - основная причина осложненного течения инфекционных заболеваний ЦНС у детей, которые возникают в различные сроки заболевания в 40 – 60% случаев (А.А. Вильниц, 2019). Основная особенность инфекционной патологии ЦНС – полиэтиологичность возбудителей. Среди бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов наиболее частыми возбудителями являются *N.meningitides*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* типа b (О.А. Зыкова, С.Б. Рыбалкин, 2016). В структуре серозных менингитов на первое место выходит энтеровирусная инфекция, в 63,8% случаев, неидентифицированным возбудитель остается в 34,8% случаев (Л.В. Андреева, Н.Ю. Жукова, 2020). С 2019 года актуальным является вопрос изучения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Неврологические нарушения при COVID-19 имеют множество патогенетических механизмов (В.В.Белопасов и соавт., 2020), однако прямое повреждение ЦНС вирусом SARS-CoV-2 встречается редко и доказано лишь в 2,6% случаев. Необходимо отметить, что обнаружение IgG к SARS-CoV-2 в ликворе может иметь ложноположительный результат ввиду перекрестной реактивности с другими антигенами ЦНС, что еще больше затрудняет дифференциальную диагностику заболевания (Jarius, S., Pache, F., Körtvelyessy, P. et al., 2022). Установление определенного диагноза инфекции ЦНС на основании стандартных параметров ликвора (лейкоциты, белок, лактат, глюкоза) на данный момент не является достоверным, ввиду анатомических особенностей ликворной системы и временных особенностей развития инфекции. Изменения ликвора, типичные для определенных инфекций, могут дать диагностические подсказки, но такие

изменения недостаточно чувствительны и специфичны для принятия эффективных клинических решений (Djukic M, Lange P et al., 2022). Клетки периферической крови обеспечивают раннюю неспецифическую реакцию на инфекционный процесс, в частности нейтрофилы являются ключевыми компонентами раннего врожденного иммунитета (Loyer C., Lapostolle A., Urbina T. et al., 2022). Помимо защитных функций нейтрофилов, таких как подвижность и фагоцитоз, существует возможность их гиперактивации под действием цитокинов, что приводит к неконтролируемому системному воспалению (А.А. Галкин, В.С. Демидова, 2015), провоцируя осложненное течение заболевания, поэтому в исследование включены интегральные лейкоцитарные индексы, которые позволяют опосредованно оценить реактивность организма ребенка. Определение лейкоцитарных индексов всегда предпочтительнее отдельных показателей, так как сочетают в себе несколько признаков и меньше зависят от разброса индивидуальных данных (Ю.Я. Венгеров, 2018). Несмотря на то, что уровень мочевины не входил в шкалу pSOFA, используемую в нашей работе, данный показатель имел большое значение для течения инфекционных поражений ЦНС. В последнее время появились данные о том, что умеренное повышение уровня мочевины (вне пути катаболизма) может являться защитной реакцией на окислительный стресс и поражение ЦНС. Есть предположения, что мочевина обладает антиоксидантными свойствами, а нейропротективный эффект выражается в виде уменьшения тяжести когнитивных нарушений при поражении ЦНС, в том числе на фоне перенесенных нейроинфекций (Xu L., Lyu W., Wei P. et al., 2022).

Цель - снизить риск развития церебральных осложнений у детей с тяжелым течением инфекционного поражения ЦНС за счет усовершенствования тактики интенсивной терапии, алгоритмизации ранней дифференциальной диагностики, выявления клинико-лабораторных изменений, характерных для неблагоприятных исходов и создания математических моделей прогнозирования рисков церебральных осложнений на основании данных гемограммы, интегральных лейкоцитарных индексов и шкалы pSOFA.

Задачи:

1. Выявить изменения лабораторных показателей у детей с тяжелым течением инфекционного поражения ЦНС в зависимости от этиологии заболевания и сроков госпитализации.
2. Провести анализ выраженности полиорганной недостаточности на основании данных шкалы pSOFA с учетом этиологии заболевания.
3. Определить совокупность клинико-лабораторных изменений и лейкоцитарных индексов, характерных для церебральных осложнений и летальности у детей с инфекционным поражением ЦНС.
4. Провести анализ тактики интенсивной терапии при инфекционных поражениях ЦНС у детей.
5. Путем дискриминантного анализа создать математические модели прогнозирования церебральных осложнений у детей с инфекционным поражением ЦНС с учетом этиологии заболевания.

6. Применить на практике математические модели прогнозирования церебральных осложнений, разработать рекомендации к интенсивной терапии для снижения прогнозируемых рисков.

Научная новизна заключается в выделении комплексных изменений показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов, характерных для инфекционных поражений ЦНС у детей с учетом сроков госпитализации. Выявлении совокупности данных клинического и биохимического анализов крови, интегральных лейкоцитарных индексов, характерных для неблагоприятных исходов инфекционных поражений ЦНС у детей в зависимости от этиологии. Создании, путем многофакторного дискриминантного анализа, математических моделей прогнозирования риска церебральных осложнений у детей в зависимости от этиологии поражения ЦНС. Внедрении вариантов коррекции терапии с целью снижения прогнозируемых рисков. Разработке новых алгоритмов диагностики острых инфекционных поражений ЦНС на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного статуса и клинико-лабораторных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что:

- 1) результаты исследования, выводы и предложения, содержащиеся в работе, являются теоретическим обоснованием для практической разработки методов защиты организма ребенка при развитии церебральных осложнений на фоне инфекционных поражений ЦНС различной этиологии;
- 2) выявлена зависимость изменений показателей гемограммы, интегральных лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации в профильный стационар;
- 3) определены клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для развития церебральных осложнений и летального исхода в зависимости от этиологии заболевания;
- 4) в ходе анализа интенсивной терапии подтверждена целесообразность включения в терапию дексаметазона и флуконазола при поражении ЦНС на фоне COVID-19, а также иммуноглобулина G человеческого нормального при поражении ЦНС бактериальной этиологии;
- 5) на основании теоретических знаний о критических состояниях на фоне течения инфекционных поражений ЦНС у детей, в клиническую практику внедрены математические модели прогнозирования риска развития церебральных осложнений, а также варианты коррекции терапии в зависимости от этиологии заболевания на основании полученных данных;
- 6) в практику внедрены диагностические алгоритмы, которые включили в себя простые и доступные методы дифференциальной диагностики этиологии инфекционного поражения ЦНС на основании клинических данных и лабораторных показателей.

Дизайн исследования: открытое, когортное про- и ретроспективное исследование.

Объект исследования: критические состояния при острых инфекционных поражениях ЦНС у детей.

Предмет исследования: прогнозирование церебральных осложнений и интенсивная терапия острых инфекционных поражений ЦНС у детей.

Методы исследования: клинический, клинико-лабораторный, инструментальный, статистический.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При госпитализации в профильный стационар позднее 72 часов от начала заболевания выявлена неадекватная реакция организма на инфекционный процесс в виде: отсутствия лейкоцитоза (менее 10,0 Г/л), повышения уровня фибриногена (5,6 г/л) для пациентов с бактериальным поражением ЦНС, что сопряжено с риском формирования абсцесса головного мозга ($p=0,03$ и $0,01$ соответственно); отсутствия палочкоядерного сдвига (7,0%) и наличия умеренной протеинурии (0,2 г/л) для детей с вирусным поражением ЦНС, что сопряжено с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($p=0,03$ и $0,01$ соответственно); сниженного индекса иммунореактивности (до 3,4 усл.ед.) у больных с поражением ЦНС на фоне COVID-19, что сопряжено с более высоким риском летального исхода ($p=0,03$).

2. Доказана зависимость неблагоприятного исхода заболевания (церебральные осложнения, летальный исход) и полиорганной недостаточности с вовлечением 2 и более систем и индексом шкалы pSOFA более 4 баллов ($p \leq 0,05$).

3. При бактериальных поражениях ЦНС для формирования абсцесса головного мозга характерны: повышение лимфоцитарного индекса до $1,2 \pm 0,1$ усл.ед ($p=0,03$), протромбинового времени до $28,8 \pm 4,8$ секунд ($p=0,009$), резкое снижение лейкоцитарного индекса интоксикации на фоне терапии до $2,2 \pm 0,6$ усл.ед. ($p=0,01$); для ОНМК по геморрагическому типу: снижение лимфоцитарного индекса до $0,1 \pm 0,08$ усл.ед. ($p=0,01$), индекса Гаркави до $0,2 \pm 0,09$ усл.ед. ($p=0,05$), нарастание нейтрофильно-лимфоцитарного индекса до $18,7 \pm 11,7$ усл.ед. ($p=0,01$); для летального исхода: нарастание лейкоцитарного индекса интоксикации до $13,4 \pm 5,1$ усл.ед. ($p=0,03$), гематологического показателя интоксикации до $13,2 \pm 8,1$ усл.ед. ($p=0,01$), снижение уровня лимфоцитов до $5,0 \pm 2,1\%$ ($p=0,006$), индекса Гаркави до $0,08 \pm 0,02$ усл.ед. ($p=0,005$).

4. При вирусных поражениях ЦНС и токсической энцефалопатии для формирования ОНМК по геморрагическому и ишемическому типу характерны: снижение индекса оксигенации менее $303,0 \pm 52,2$ усл.ед. ($p=0,00002$), лимфопения на фоне терапии до $20,8 \pm 4,5\%$ ($p=0,01$), снижение индекса иммунореактивности до $2,6 \pm 0,6$ усл.ед. ($p=0,05$), повышение лейкоцитарного индекса интоксикации до $6,1 \pm 1,4$ усл.ед. ($p=0,01$).

5. При поражении ЦНС на фоне COVID-19 и мультисистемном воспалительном синдроме (MIS-C) для церебральных осложнений и летального исхода характерны: сохраняющийся на фоне терапии лейкоцитоз до $20,1 \pm 3,6$ Г/л ($p=0,05$ и $0,009$), лимфопения до $14,0 \pm 4,0\%$ ($p=0,05$) и $15,5 \pm 3,1\%$ ($p=0,03$), сниженный индекс Гаркави до $0,2 \pm 0,06$ усл.ед. ($p=0,05$) и

$0,2 \pm 0,04$ ($p=0,04$); в дополнение для летального исхода - снижение индекса оксигенации до $133,4 \pm 29,3$ усл.ед. ($p=0,02$).

6. При поражении ЦНС бактериальной этиологии включение в терапию иммуноглобулина G человеческого нормального в дозе $0,4$ мг/кг/сутки (но не более $1,25$ г/сутки) у пациентов с абсцессом головного мозга и ОНМК снижало длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в среднем на $5,1 \pm 1,3$ дня ($p=0,0001$), а у пациентов с дальнейшим выздоровлением ускоряло санацию ликвора в $2,9$ раз ($p=0,002$) по сравнению с больными, которые не получали заместительную иммунотерапию.

7. Разработаны математические модели определения рисков церебральных осложнений с учетом этиологии заболевания со следующими диагностическими характеристиками: для бактериальных поражений ЦНС - чувствительность модели $81,8\%$, при специфичности $80,9\%$; для вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии - чувствительность модели $84,6\%$, при специфичности $82,5\%$; для COVID-19 и MIS-C - чувствительность модели $80,0\%$, при специфичности $94,8\%$.

Степень достоверности, апробация результатов и личный вклад автора.

Совместно с научным руководителем, автором была составлена идеология исследования, проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Выбор групп исследования, методы обследования, литературный обзор, анализ материала, выводы и практические рекомендации проводились автором, под руководством заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», д.м.н., профессора А.Н. Колесникова. Лабораторная часть исследования проводилась в лаборатории Детского клинического центра г. Макеевка, в лаборатории отделения интенсивной терапии Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) №1, частной лаборатории «Биолайн» г. Донецк (ДНР), в лаборатории Республиканского медицинского многопрофильного центра и частной лаборатории «Гемотест» г. Цхинвала (РЮО).

Апробация и реализация результатов диссертации. Научные разработки по дифференциальной диагностике острых инфекционных поражений ЦНС у детей, прогнозированию церебральных осложнений, проведению интенсивной терапии у детей используются в курсах лекций по анестезиологии и реаниматологии на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Практические разработки настоящего исследования: внедрение методов дифференциальной диагностики острых инфекционных поражений ЦНС, прогнозирования неблагоприятных исходов, терапевтической тактики ведения пациентов на основании диагностических алгоритмов у детей с тяжелым течением инфекционных поражений ЦНС используется в Межрайонном отделении анестезиологии и интенсивной терапии Детского клинического центра г. Макеевка (ДНР), Центре анестезиологии, реаниматологии и интенсивной

терапии Республиканского многопрофильного медицинского центра г. Цхинвал (РЮО). Результаты работы представлены на форуме научно-практической конференции «Комплексная оценка состояния пациентов разных возрастных групп, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19» (г. Хабаровск (РФ), 22-23 апреля 2021 года); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и детской кардиологии», посвященной памяти профессора С.С. Остропольца (г. Донецк (ДНР) 29 сентября 2022 года); конгрессе анестезиологов и реаниматологов с международным участием, посвященного 30-летию образования Ростовской областной общественной организации «Федерация врачей анестезиологов и реаниматологов» (г. Ростов-на-Дону (РФ), 21 - 22 октября 2022 года).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК ДНР – 2, ВАК РФ – 1.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», трех разделов собственных исследований, анализа и заключения в виде выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 65 рисунками. Список использованной литературы изложен на 21 странице и включает 197 источников, из которых 116 – латиницей, 81 – кириллицей, 129 источников – за 2015-2022 гг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов. Работа выполнена на базе кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО в два этапа. **На первом этапе** исследования общее число изученных клинических наблюдений составило 168 медицинских карт стационарного больного (из которых 74 пациента (44%) включены за счет ретроспективного набора данных (2016 – 2019 гг.) и 94 (56%) за счет проспективного (2019-2022 гг.). Все пациенты, которые приняли участие в исследовании, находились на лечении в Межрайонном отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ДКЦ г.Макеевка (заведующий отделением - А.Ю.Федоренко), отделении интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ №1 г.Донецка (заведующий отделением – А.В. Киреев) и соответствовали критериям включения.

Критерии включения в исследование: клинический диагноз инфекционного поражения ЦНС вне зависимости от этиологии, возраст детей от 2 месяцев до 16 лет, согласие родителей или опекунов на участие в исследовании. **Критерии исключения из исследования:** несоответствие критериям включения, врожденные пороки развития ЦНС, новообразования ЦНС, ВИЧ-инфекция. В ходе исследования больные были разделены по этиологии заболевания: первая группа - бактериальные поражения ЦНС (n=47); вторая группа - вирусные поражения ЦНС (n=42); третья группа - поражение ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C (n=67); четвертая группа – токсическая

энцефалопатия на фоне тяжелого течения респираторной или кишечной инфекции (n=12). Распределение по возрасту представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в группах исследования и средняя длительность лечения в ОИТ

Возраст	Бактериальные поражения ЦНС	Вирусные поражения ЦНС+токсическая энцефалопатия	COVID-19+MIS-C	Всего (n=168)
	Абс. (%)			
2 мес. – 1 года 11 мес.	22 (13,1)	10 (6,0)	13 (7,7)	45 (26,8)
2 года – 4 года 11 мес.	18 (10,0)	25 (14,9)	41 (24,4)	84 (50,0)
5 лет – 18 лет	7 (4,2)	19 (11,3)	13 (7,7)	39 (23,2)
Всего (n=168)	47 (28,0)	54 (32,0)	67 (40,0)	
Средняя продолжительность лечения в ОИТ (дни)	12,3±9,9	14,9±7,0	12,0±8,9	

Используя термин «токсическая энцефалопатия» у пациентов младшего возраста с респираторной или кишечной инфекцией, мы имели ввиду ряд быстро обратимых неврологических нарушений (общемозговая и очаговая симптоматика) на фоне терапии, которые не сопровождались воспалительными изменениями ликвора и проявлялись на фоне действия экзо- и эндогенных токсинов. На момент госпитализации всегда имели место трудности дифференциальной диагностики обратимой токсической энцефалопатии и менингита/менингоэнцефалита вирусной этиологии, диагностика осуществлялась за счет клинического анализа ликвора. В виду схожести начальных клинических симптомов (головная боль, поражение черепных нервов, судорожный синдром), а также высокого риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, вторая и четвертая группы были объединены в одну под названием вирусные поражения ЦНС и токсическая энцефалопатия (n=54) с целью более достоверного определения уровня значимости при проведении статистического анализа.

Поражения ЦНС на фоне COVID-19, несмотря на вирусную природу заболевания, выделены в отдельную группу исследования в связи с тем, что поражение ЦНС в данной группе зачастую носит опосредованный характер за счет увеличенной проницаемости ГЭБ под действием различных факторов. Прямое поражение ЦНС вирусом SARS-CoV-2 встречалось редко, в то время как при других вирусных менингитах/ менингоэнцефалитах поражение вещества мозга и его оболочек выступало основным звеном патогенеза. Ранним считалось обращение больного в профильный стационар в первые 72 часа от

начала клинических проявлений. В этом случае течение заболевания характеризовалось острым, агрессивным началом: лихорадка более 38,5°C (в 71,7% случаев), многократная рвота (в 66,7% случаев), нарушение сознания и/или неврологическая симптоматика в виде судорожного синдрома, очаговых проявлений (в 53,3% случаев). При позднем обращении (более 72 часов от манифестации проявлений) начало заболевания было вялотекущим, с постепенным нарастанием патологической симптоматики и отсутствием активной реакции организма на инфекционный процесс. У таких пациентов заболевание манифестировало следующими проявлениями: субфебрильная лихорадка (в 65,9% случаев), катаральные явления в виде назофарингита, ринита (в 53,4% случаев), одно- или двукратная рвота (в 58,5% случаев), головная боль (в 36,3% случаев). Каждая группа разделена на подгруппы с учетом сроков обращения за медицинской помощью: подгруппа 1а – пациенты госпитализированные до 72 часов с бактериальным поражением ЦНС (n=29), подгруппа 1б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с бактериальным поражением ЦНС (n=18), подгруппа 2а – пациенты госпитализированные до 72 часов с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией (n=31), подгруппа 2б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией (n=23), подгруппа 3а – пациенты госпитализированные до 72 часов с COVID-19 и MIS-C (n=38), подгруппа 3б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с COVID-19 и MIS-C (n=29). Распределение пациентов по возрасту с учетом сроков госпитализации представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту с учетом сроков госпитализации

Возраст	Бактериальные поражения ЦНС		Вирусные поражения ЦНС+токсическая энцефалопатия		COVID-19+MIS-C	
	Абс. (%)					
	1а	1б	2а	2б	3а	3б
2 мес. – 1 года 11 мес.	15 (8,9)	7 (4,2)	7 (4,2)	3 (1,9)	8 (4,7)	5 (3,0)
2 года – 4 года 11 мес.	12 (7,1)	6 (3,6)	16 (9,5)	9 (5,4)	21 (12,5)	20 (11,9)
5 лет – 18 лет	2 (1,2)	5 (3,0)	8 (4,8)	11 (6,5)	9 (5,4)	4 (2,4)
Всего (n=168)	29 (17,2)	18 (10,7)	31 (18,5)	23 (13,7)	38 (22,6)	29 (17,3)

В первой группе по данным бактериологического посева ликвора и/или мазка со слизистой оболочки ротоглотки у 14 пациентов (29,8%) возбудителем заболевания выступала *Neisseria meningitidis*, у 4 (8,5%) - *Staphylococcus pneumoniae*, у 3 (6,4%) - *Staphylococcus aureus*, у 3 (6,4%) - *Streptococcus agalactiae*, у 2 (4,3%) - *Pseudomonas aeruginosa* и у 2 (4,3%) - *Listeria monocytogenes* (в обоих случаях бактериологический посев роста не дал,

диагноз был установлен обнаружением в ликворе IgM к возбудителю). У 19 больных (40,4%) бактериологический посев ликвора и/или мазка со слизистой оболочки ротоглотки роста бактерий не дал. На основании клинических симптомов, клинико-лабораторного анализа ликвора (мутный цвет, нейтрофильный плеоцитоз, клеточно-белковая диссоциация) этим пациентам был поставлен диагноз бактериального менингита/ менингоэнцефалита неуточненного.

Во второй группе этиология заболевания была установлена на основании характерных клинических данных, предшествующих развитию неврологических симптомов (укус клеща в анамнезе, коревая или ветряночная сыпь) и/или путем выявления в ликворе IgM к возбудителю. У 18 пациентов (33,3%) диагностирован энтеровирусный менингит/менингоэнцефалит, у 3 (5,6%) возбудитель заболевания - *Varicella zoster*, у 1 (1,9%) – вирус клещевого энцефалита и у 1 (1,9%) - *Influenza virus B*. У 18 пациентов (33,3%) диагнозом выступал вирусный менингит/ менингоэнцефалит неуточненный; диагноз выставлен на основании объективного осмотра и клинического анализа ликвора (прозрачный, опалесцирующий ликвор, полученный под высоким давлением, лимфоцитарный плеоцитоз, белково-клеточная диссоциация). У пациентов с токсической энцефалопатией на фоне тяжелого течения кишечной инфекции - в 4 случаях (33,3%) - возбудитель установить не удалось, в 3 (25,0%) в бактериологическом посеве - *Staphylococcus aureus*, в 3 (25,0%) - *Pseudomonas aeruginosa*, в 1 (8,3%) - *Escherichia coli*, в 1 (8,3%) - *Enterobacter aerogenes*. В третьей группе 7 из 67 пациентов (10,4%) были госпитализированы с MIS-C, а остальные 60 (89,6%) получали лечение по поводу пневмонии/ острого респираторного дистресс синдрома. Неврологические симптомы имели место у всех пациентов третьей группы, их выраженность варьировалась от головной боли до нарушения сознания. Диагноз у больных был подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из ротоглотки либо наличием IgM в крови к возбудителю на 7-10 сутки от начала заболевания. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкале pSOFA. При поступлении всем больным был произведен расчет индекса оксигенации (ИО) путем соотношения показателя насыщения крови кислородом (SpO_2 , %) к фракции кислорода на вдохе (FiO_2 , %), где нормальным принято считать значение более 400 усл.ед. Диагноз «токсическая энцефалопатия» был выставлен неврологом. Неврологический статус в динамике также оценивался неврологом. Нейровизуализация церебральных осложнений проводилась посредством спиральной компьютерной томографии (СКТ) в сроки от 2 до 10 суток с момента появления стойкой очаговой симптоматики. Причиной отсроченного проведения СКТ головного мозга являлась тяжесть состояния детей с невозможностью транспортировки (кома 1, проведение ИВЛ в первой группе у 6 детей, во второй группе у 8, в третьей группе у 1). У пациентов второй и третьей группы, при проведении СКТ головного мозга существовали трудности дифференциальной диагностики ОНМК по ишемическому типу и очагового энцефалита – эти пациенты были отнесены к одной группе ввиду схожести морфологического

субстрата (зоны поражения со сниженным мозговым кровотоком и потенциальной возможностью восстановления функции). Из пациентов у которых сформировался абсцесс головного мозга, направлены для дальнейшего оперативного лечения всего 4 ребенка (первая группа - 2, вторая - 1, третья - 1). Остальные пациенты, по результатам консультации нейрохирурга, не нуждались в оперативном лечении, на момент перевода в профильное отделение было рекомендовано продолжить консервативную терапию и проведение контрольной нейровизуализации. Этиотропная лечение в первой группе включало в себя несколько схем эмпирической антибактериальной терапии: цефтриаксон (100 мг/кг/сутки), цефалоспорин 3-4 поколения (80-100 мг/кг/сутки)+амикацин (30 мг/кг/сутки), цефтриаксон (100 мг/кг/сутки)+левомицетин (100 мг/кг/сутки), пенициллин (800-1000 Ед/кг/сутки)+ левомицетин (100 мг/кг/сутки). Вторым курсом антибактериальной терапии были включены линезолид (10 мг/кг/сутки), меропенем (40 мг/кг/сутки), меропенем (40 мг/кг/сутки)+ванкомицин (40 мг/кг/сутки). Во второй группе этиотропная терапия включала ацикловир (45 мг/кг/сутки) при вирусной этиологии поражения ЦНС до исключения герпетической инфекции, осельтамивир (30-75 мг/сутки) при поражении ЦНС гриппозной этиологии. При вторичном бактериальном инфицировании во второй и третьей группе, а также у пациентов с токсической энцефалопатией на фоне тяжелого течения респираторной или кишечной инфекции включены антибактериальные препараты цефалоспарин 3-4 поколения (50-80 мг/кг/сутки), амикацин (15 мг/кг/сутки). Все пациенты при положительном бактериологическом посеве, назначении второго курса антибактериальной терапии получали флуконазол (стартовая доза 6 мг/кг/сутки, поддерживающая - 3 мг/кг/сутки).

С целью заместительной иммунотерапии включен иммуноглобулин G человеческий нормальный (иммуновенин) (0,4 г/кг/сутки). Дексаметазон включен при инфекционно-токсическом шоке (1 ст. 0,2-0,3 мг/кг/сутки, 2-3 ст. 0,5 – 1,0 мг/кг/сутки), отеке головного мозга, тяжелом синдроме бронхиальной обструкции (у пациентов третьей группы). Во всех группах пациенты получали гепарин в профилактической дозе (100 Ед/кг каждые 4 часа), а дети с мультисистемным воспалительным синдромом на фоне COVID-19 в терапевтической дозе (25 тыс.Ед/кг/сутки). Для купирования отека головного мозга назначался альбумин 10% (10 мл/кг/сутки), реосорбилакт (3-7 мл/кг)+L-лизина эсцинат (0,15–0,2 мг/кг, разведенных на 50,0–100,0 мл 0,9% натрия хлорида) (В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник), фуросемид (1,5 мг/кг/сутки). В случаях проведения ИВЛ использован режим SIMV с достижением максимально возможной синхронизации дыхания пациента с аппаратом и подбором параметров ИВЛ для достижения умеренной гипервентиляции. Также с целью снижения внутричерепного давления применялся диакарб. Купирование судорожного синдрома, синхронизации с аппаратом ИВЛ проведены с помощью тиопентал натрия (нагрузочная доза 6 мг/кг, поддерживающая – 2-3 мг/кг/час), натрий оксидата (болюс 50-70 мг/кг, продленная инфузия 10 мг/кг/час), вальпроевая кислота (30 мг/кг/сутки).

Коррекция гемодинамических расстройств проведена инфузией кристаллоидных растворов (растворы натрия хлорида 0,9%, Рингера, глюкозы 5% и 10%), допамин (3-20 мкг/кг/мин), адреналин (0,05-2,0 мкг/кг/мин). При развитии геморрагического синдрома в терапию включены: трансфузия консервированной свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы (15-20 мг/кг), гемостатики (этамзилат 15 мг/кг/сутки, викасол 1% 0,1 мл/кг/сутки (не более 1,0 мл), у детей старше 1 года транексамовая кислота 45-60 мг/кг/сутки). По рекомендации невролога, после стабилизации состояния пациентам включены в терапию церебропротекторы: у детей от 2 месяцев до 14 лет - кортексин (1,0 мг/кг, но не более 10 мг), у детей старше 14 лет - мексидол (200 мг/сутки). При анализе неблагоприятных исходов заболевания (церебральные осложнения и летальный исход), группу сравнения составили пациенты с выздоровлением, без неврологических осложнений (в первой группе n=31, во второй группе n=40, в третьей группе n=58). В Таблице 3 отражена структура летальности и церебральных осложнений с учетом этиологии заболевания.

Таблица 3. Структура церебральных осложнений и летальности у больных с инфекционным поражением ЦНС различной этиологии

Этиология инфекционного поражения ЦНС	Церебральные осложнения	Летальность в ОИТ %
Бактериальные менингоэнцефалиты (n=47)	Абсцесс головного мозга (n=7)	10,6
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК по геморрагическому типу (n=3)	
Вирусные менингоэнцефалиты + токсическая энцефалопатия (n=54)	Абсцесс головного мозга (n=2)	1,9
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК по геморрагическому (n=4) и ишемическому (n=6) типу	
Поражение ЦНС COVID-19 +MIS-C (n=67)	Абсцесс головного мозга (n=1)	8,9
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК по ишемическому типу (n=1)	

Второй этап исследования включал в себя внедрение в практику созданных алгоритмов диагностики и математических моделей прогнозирования риска развития церебральных осложнений. В Центре анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Республиканского многопрофильного медицинского центра г. Цхинвал (Ю.Н.Поляхова – в качестве лечащего врача) в период с ноября 2021 года по июнь 2022 года по поводу тяжелого течения острого инфекционного поражения ЦНС получали лечение 11 пациентов в возрасте от 1 года до 12 лет. Пациенты были разделены на 2 группы по этиологии заболевания: первая группа - бактериальные поражения ЦНС (n=5), вторая группа - вирусные поражения ЦНС и токсическая энцефалопатия (n=6). В исходе заболевания в первой группе у 1

больного наступил неблагоприятный исход в виде абсцесса головного мозга, во второй группе у 1 больного – формирование ОНМК по ишемическому типу (осложнения выявлены по данным СКТ головного мозга).

Лабораторные и инструментальные методы исследования.

Пациентам рутинно проводилась термометрия, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации кислорода в крови. В исследовании отражены динамика данных клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи и ликвора. Рассчитаны интегральные лейкоцитарные индексы.

Лейкоцитарный индекс интоксикации:

$$\text{ЛИИ} = \frac{((4\text{ми}+3\text{ю}+2\text{п}+\text{с}) \times (\text{пл}+1))}{((\text{л}+\text{м}) \times (\text{э}+1))} \quad [1]$$

где ми- миелоциты (%); ю – юные формы (%); п – палочкоядерные нейтрофилы (%); с – сегментоядерные нейтрофилы (%); пл – плазматические клетки (%); л – лимфоциты (%); м – моноциты (%); э – эозинофилы (%).

Ядерный индекс эндотоксикоза по Г.А.Даштаянцу:

$$\text{ЯИЭ} = \frac{(\text{м}+\text{ю}+\text{п})}{\text{с}} \quad [2]$$

где м- миелоциты (%); ю – юные (%); п – палочкоядерные нейтрофилы (%); с – сегментоядерные нейтрофилы (%).

Гематологический показатель интоксикации:

$$\text{ГПИ} = \frac{\text{ЛИИ} \times \text{лейк.} \times \text{СОЭ}}{1000} \quad [3]$$

где ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа, лейкоц. – лейкоциты (Г/л), СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час).

Индекс иммунореактивности:

$$\text{ИИР} = \frac{\text{лимф.}+\text{э}}{\text{м}} \quad [4]$$

где лимф. – лимфоциты (%), э – эозинофилы (%), м – моноциты(%).

Индекс Гаркави:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{с/я}} \quad [5]$$

где лимф. – лимфоциты (%), с/я – сегментоядерные нейтрофилы (%).

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс:

$$\text{НЛИ} = \frac{\text{нейтр.}}{\text{лимфоц.}} \quad [6]$$

где лимф. – лимфоциты (%), нейтр. – нейтрофилы (%).

Лимфоцитарный индекс по А.М. Капитаненко и И.И.Дочкину

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{с}+\text{п}+\text{ми}+\text{мета}} \quad [7]$$

где лимф. – лимфоциты (%), с – сегментоядерные нейтрофилы (%), п – палочкоядерные нейтрофилы (%), ми – миелоциты (%), мета – метамиелоциты (%).

Всем пациентам при поступлении в 1й день и на 6-7е сутки взяты бактериологические посевы кала на кишечную группу и мазка слизистой ротоглотки. У больных, которым проводилась люмбальная пункция, был

произведен бактериологический посев ликвора. Бактериологический посев крови проводился у больных с сепсисом или септициемией. У пациентов с клиникой нейроинфекции вирусной этиологии либо в условиях сохраняющейся неврологической симптоматики и отрицательного бактериологического посева, методом непрямой иммунофлюоресценции определялись IgM и IgG в ликворе к 20 наиболее распространенным возбудителям. В исследовании проведен анализ клиничко-лабораторных данных и лейкоцитарных индексов на 1е, 4е, 7е и 12е сутки в ОИТ, однако в представленных результатах отражены только те показатели, которые достоверно влияли на течение и исход заболевания.

Статистические методы анализа полученных результатов. Статистическая обработка материалов проводилась при консультации зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения, к.мед.н. доц. И.В.Коктышева. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Все данные проверены на предмет наличия нормального распределения. По результатам проверки выявлено отсутствие признаков нормального распределения, исходя из чего, далее использованы методы непараметрической статистики. Данные описаны с помощью значений средних арифметических величин (M), медианы (Me), стандартных отклонений (SD) и границ 95% доверительного интервала (95%ДИ). Для сравнения двух независимых совокупностей использовался только U-критерий Манна-Уитни ввиду отсутствия признаков нормального распределения данных. Статистическая значимость различий признавалась при значении критерия менее 0,05. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты собственных исследований

Зависимость клиничко-лабораторных показателей и интегральных индексов от сроков госпитализации с учетом этиологии инфекционного поражения ЦНС

Сроки обращения за медицинской помощью в профильный стационар колебались от 6 часов до 22 суток. Среднее значение составило $3,1 \pm 3,3$ суток для бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов; $4,2 \pm 0,6$ суток для вирусных менингитов/менингоэнцефалитов и токсической энцефалопатии; $4,6 \pm 0,5$ суток для пациентов с COVID-19 и MIS-C. В случае более поздней госпитализации у пациентов был отмечен вялотекущий процесс с вероятным постепенным истощением иммунного ответа. У детей с острым развитием заболевания, а соответственно, более ранней госпитализацией имело место понятие «норма патологии», когда организм в ответ на инфекционное поражение «адекватно» реагирует лихорадкой, интоксикацией и характерными для переносимого состояния клиничко-лабораторными изменениями. В

подгруппе 1а имели место лейкоцитоз до $13,9 \pm 8,0$ Г/л, сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм с превышением процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов в 6 норм ($30,9 \pm 17,1\%$). Данные показатели у пациентов подгруппы 1б имели менее выраженные изменения, которые являлись «не нормой» при тяжелом бактериальном процессе, а именно: лейкоцитоз до $10,9 \pm 7,3$ Г/л, уровень палочкоядерных нейтрофилов до $20,8 \pm 12,5\%$ (Таблица 4). В подгруппе 1а для больных являлись характерными значительное превышение значения лейкоцитарного индекса интоксикации ($13,4 \pm 15,7$ усл.ед.) и ядерного индекса эндотоксикоза ($1,3 \pm 1,1$ усл.ед.), что говорит о тяжелой степени эндотоксикоза, однако в условиях бактериального поражения ЦНС подобные изменения были ожидаемой приспособительной реакцией. У детей подгруппы 1б ЛИИ ($6,9 \pm 4,5$ усл.ед.) и ЯИЭ ($0,8 \pm 0,8$ усл.ед.) также были превышены, однако значения свидетельствовали о средней степени тяжести интоксикации, что не соответствовало тяжелой клинической картине. У пациентов подгруппы 1а среднее значение уровня фибриногена составило $4,4 \pm 1,7$ г/л, в то время как в подгруппе 1б отмечалось повышение показателя до $5,6 \pm 0,9$ г/л. Основой подобных изменений может служить постепенное нарастание концентрации фибриногена на протяжении двух-трех дней от начала заболевания как белка острой фазы.

Таблица 4. Зависимость лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	1а (n=29)	1б (n=18)	U-кр. Манна — Уитни
Уровень лейкоцитов (Г/л) при поступлении	$13,9 \pm 8,0$; Me=14,2 (95% ДИ 6,3 – 10,7)	$10,9 \pm 7,3$; Me=10,0 (95% ДИ 5,3-16,4)	p=0,03
Уровень п/я нейтрофилов (%) при поступлении	$30,9 \pm 17,1$; Me=28,0 (95% ДИ 13,6-23,1)	$20,8 \pm 12,5$; Me=21,0 (95% ДИ 9,4-18,7)	p=0,03
ЛИИ (усл.ед.) при поступлении	$13,4 \pm 15,7$; Me= 7,7 (95% ДИ 12,4-21,4)	$6,9 \pm 4,5$; Me= 6,5 (95% ДИ 3,4-6,8)	p=0,02
ЯИЭ (усл.ед.) при поступлении	$1,3 \pm 1,1$; Me= 1,1 (95% ДИ 0,9-1,5)	$0,8 \pm 0,8$; Me= 0,5 (95% ДИ 0,5-1,5)	p=0,01
Фибриноген (г/л) на 5е сутки в ОИТ	$4,4 \pm 1,7$; Me= 4,6 (95% ДИ 3,4-5,5)	$5,6,0 \pm 0,9$; Me= 5,6 (95% ДИ 2,9-14,0)	p=0,01

У больных подгруппы 1а осложнение в виде абсцесса головного мозга встречалось в 10,3% случаев, а в подгруппе 1б в 2 раза чаще - 22,2%. Выявлена зависимость формирования абсцесса у пациентов подгруппы 1б с отсутствием лейкоцитоза на момент госпитализации (p=0,002), высоким уровнем фибриногена на 5е сутки в ОИТ (p=0,01).

Церебральные осложнения в виде ОНМК были отмечены только в подгруппе 1а, их удельный вес составил 10,3%, однако достоверной зависимости с лабораторными изменениями обнаружено не было. Летальный исход встречался в равной степени как в подгруппе 1а, так и в подгруппе 1б (10,3% и 11,1% соответственно). В подгруппе 2б превышение значения палочкоядерных нейтрофилов ($10,6 \pm 0,6\%$) менее выражено, чем у больных подгруппы 2а ($13,6 \pm 0,3\%$).

Также в подгруппе 2б отмечена умеренная протеинурия ($0,5 \pm 0,3$ г/л), которая в 6 и более раз превышала значения показателя у детей подгруппы 2а ($0,08 \pm 0,03$ г/л). В подгруппе 2а осложнения в виде ОНМК отмечены в 9,7% случаев, тогда как в подгруппе 2б в 3 раза чаще, в 30,4%. Определена зависимость формирования ОНМК в подгруппе 2б с отсутствием прироста палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,01$) и наличием умеренной или высокой протеинурии ($p=0,001$) (Таблица 5).

Таблица 5. Зависимость лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

Показатель	2а (n=31)	2б (n=23)	U-кр. Манна — Уитни
Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов (%) при поступлении	$13,6 \pm 0,3$; Me=11,0 (95% ДИ 9,4-17,8)	$10,6 \pm 0,6$; Me=7,0 (95% ДИ 6,6-15,4)	$p=0,03$
Протеинурия (г/л) при поступлении	$0,08 \pm 0,03$; Me=0,03 (95% ДИ 0,001-0,2)	$0,5 \pm 0,3$; Me=0,2 (95% ДИ 0,4-1,3)	$p=0,001$

Единственные случаи абсцедирования головного мозга и летального исхода отмечены в подгруппе 2а, случай апаллического синдрома отнесен к подгруппе 2б, однако достоверной связи с лабораторными изменениями не получено ввиду малого количества клинических наблюдений. Остальные исследуемые неблагоприятные исходы не имели зависимости от сроков госпитализации. В подгруппе 3б (n=29) возможные нарушения иммунных реакций выражались отсутствием нарастания индекса иммунореактивности, который в средних значениях составил $4,6 \pm 0,7$; Me=3,4 усл.ед. (95% ДИ 3,2-6,1). В подгруппе 3а (n=38) ИИР находился в пределах нормы и в среднем был равен $6,5 \pm 1,2$; Me=4,1 (95% ДИ 4,2-8,9). Стоит отметить, что 5 из 6 летальных исходов наступили в подгруппе 3б (17,2% случаев). Доказана зависимость летального исхода с низкими значениями ИИР ($p=0,03$). Выявить зависимость развития церебральных осложнений от сроков госпитализации не представляется возможным.

Полученные результаты говорят о следующем:

а) у пациентов с госпитализацией позднее 72 часов от начала заболевания ($n=69$), причиной позднего обращения служило медленное, вялотекущее начало заболевания в виде отсутствия лейкоцитоза, длительной субфебрильной лихорадки, назофарингита, ринита, головной боли с дальнейшим нарастанием токсикоза, неврологических симптомов и прогрессивным ухудшением состояния;

б) у пациентов с острым началом заболевания ($n=98$), которые обратились в профильный стационар в первые 72 часа от появления симптомов, в клинко-лабораторных данных имело место понятие «норма патологии», когда организм своевременно активизирует механизмы защиты;

в) у пациентов подгруппы 1б ($n=18$) нельзя исключить неадекватную реакцию организма на стресс, у таких пациентов риск развития абсцесса головного мозга сопряжен с отсутствием лейкоцитоза на момент госпитализации ($p=0,002$) и высоким уровнем фибриногена на 5е сутки в ОИТ ($p=0,01$);

г) в группе вирусных поражений ЦНС поздняя госпитализация сопряжена с более высоким риском развитием ОНМК (в 30,4%); в подгруппе 2б определена зависимость рассматриваемого осложнения с отсутствием прироста палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,01$) и наличием умеренной или высокой протеинурии ($p=0,001$);

д) в подгруппе 3б ($n=29$) имело место низкое значение ИИР, что свидетельствует о гипоргическом ответе на воспаление; выявлена зависимость низкого ИИР с риском развития летального исхода ($p=0,03$).

Оценка тяжести состояния пациентов на момент госпитализации по шкале pSOFA

В первой группе на момент госпитализации тяжесть состояния по pSOFA в средних значениях составила $2,6 \pm 0,4$ балла, однако в когорте с дальнейшим неблагоприятным исходом значение в 2 раза превышало среднее групповое - $5,2 \pm 1,0$ балла. Во второй группе исследования средний балл шкалы равен $2,3 \pm 0,4$, в то время как у пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями и летальным исходом значение также в 2 раза выше и составило $4,6 \pm 0,9$. В третьей группе среднее значение суммарного балла шкалы pSOFA составило $2,9 \pm 0,2$, но в случае осложненного течения средний балл шкалы был повышен до $4,4 \pm 1,0$. В Таблице 6 сравнивались средние значения суммарного балла шкалы pSOFA пациентов с выздоровлением и пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями или летальным исходом.

Необходимо отметить, что степень поражения нервной системы была оценена не только по нарушению сознания с помощью шкалы ком Глазго, но и с учетом наличия общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики. У пациентов от 2 месяцев до 4 лет уровень сознания был определен посредством педиатрической шкалы ком Глазго.

Таблица 6. Значения баллов шкалы рSOFA на момент госпитализации у пациентов в зависимости от исхода заболевания

Группа исследования	Все пациенты	Выздоровление	Церебральные осложнения/ Летальность	U кр. Манна-Уитни
Бактериальные поражения ЦНС	2,6±0,4; Me=2,0 (95% ДИ 1,7-3,5)	1,3±0,2; Me=1,0 (95% ДИ 0,9-1,7)	5,2±1,0; Me=4,0 (95% ДИ 3,0-7,3)	p=0,01
Вирусные поражения ЦНС + токсическая энцефалопатия	2,3±0,4; Me=1,0 (95% ДИ 1,6-3,0)	1,5±0,3; Me=1,0 (95% ДИ 0,9-2,0)	4,6±0,9; Me=5,0 (95% ДИ 2,8-6,5)	p=0,001
COVID-19+ MIS-C	2,9±0,2; Me=3,0 (95% ДИ 2,4-3,3)	2,6±0,2; Me=2,5 (95% ДИ 2,2-3,0)	4,4±1,0; Me=4,0 (95% ДИ 2,2-6,7)	p=0,03

В группе бактериальных поражений ЦНС нарушение сознания по шкале ком Глазго (для взрослых или педиатрической в зависимости от возраста) имело место в 80,6% случаев (37 пациентов). Также в этой группе исследования присутствовали следующие неврологические нарушения: судорожный синдром в 19,1% случаев (9 детей), положительные менингеальные знаки в 76,6% (36), очаговая симптоматика в 27,7% (13), зрительные галлюцинации в 6,4% (3), выраженная головная боль в 21,3% (10). Дыхательные расстройства имели место в 29,8% случаев (14 пациентов). В 25,5% случаев (12 больных) требовалось проведение продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Гемодинамические расстройства имели место в 12,9% случаев (6 детей). Повышение уровня билирубина, креатинина, тромбоцитопения имели небольшой удельный в первой группе. В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии нарушение сознания на момент госпитализации по шкале ком Глазго (с учетом возраста) отмечено в 40,7% случаев (22 ребенка). Также для второй группы характерным было следующее распределение неврологических нарушений: судорожный синдром в 40,7% случаев (22 пациента), положительные менингеальные знаки в 64,0% (34), очаговая симптоматика в 29,6% (16), зрительные и слуховые галлюцинации в 9,3% (5), парестезии в 5,6% (3), атаксия в 14,8% (8), головная боль в 40,7% (22). Гипоксия на фоне нарушения адекватного спонтанного дыхания во второй группе больных отмечена в 16,7% (9 пациентов) – это самый низкий показатель во всех трех группах исследования, однако все дети нуждались в проведении ИВЛ. Нарушение гемодинамики отмечены в 13% случаев (7 детей). Высокий

уровень креатинина имел место в 11,1 % случаев (6 детей). Тромбоцитопения и гипербилирубинемия не имели существенных изменений. В группе COVID-19+MIS-C в 77,6% случаев (52 ребенка) тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 2-3 степени. В интубации и проведении ИВЛ нуждались 14,9% пациентов (10 детей). Вовлечение ЦНС имело место у всех больных третьей группы, однако выраженность неврологических нарушений варьировалась. Поражение ЦНС в виде нарушения сознания встречалось в 23,9% случаев (16 пациентов), судорожного синдрома в 19,4% (13), положительных менингеальных знаков в 6,0% (4), очаговой симптоматики в 3,0% (2). В 47,7% (32 ребенка) единственным симптомом поражения ЦНС была головная боль, которая характеризовалась ранним возникновением и большой интенсивностью. Высокий уровень креатинина на момент госпитализации определялся в 11,9% случаев (8 пациентов). Гемодинамические нарушения отмечены в 9,0% случаев (6 пациентов). Низкий удельный вес в третьей группе имели тромбоцитопения и гипербилирубинемия. В Таблице 7 описана частота поражения органов и систем у детей в зависимости от этиологии заболевания.

Таблица 7. Частота поражения органов и систем по шкале pSOFA на момент госпитализации с учетом этиологии поражения ЦНС

Симптомы/жалобы	Бактериальные поражения ЦНС (n=47)	Вирусные поражения ЦНС + токсическая энцефалопатия (n=54)	COVID-19+ MIS-C (n=67)
	Абс./ %		
Нарушение сознания	38/80,6	38/56,7	16/23,9
Индекс оксигенации менее 400 усл.ед.	14/29,8	9/16,7	52/77,6
Уровень тромбоцитов менее 150 Г/л	5/10,6	3/5,5	2/3,0
Общий билирубин более 30 мкмоль/л	1/2,1	2/3,7	1/1,5
Уровень креатинина более 110 мкмоль/л	4/8,5	6/11,1	8/11,9
Нарушение гемодинамики	7/12,9	7/13,0	6/9,0

Полученные результаты говорят о следующем:

а) у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (церебральные осложнения, летальный исход) во всех группах исследования на момент госпитализации имела место полиорганная недостаточность с вовлечением 2 и более систем и оценкой шкалы pSOFA в 4-5 баллов; **б)** в первой и во второй группах в большинстве своём тяжесть состояния обусловлена патологической неврологической симптоматикой, а расстройства дыхания и сердечно-сосудистой системы возникали на фоне стойкого, прогрессирующего

энцефалитического синдрома; **в)** в третьей группе, несмотря на вирусную этиологию COVID-19, неврологическая симптоматика (головная боль, судорожный синдром, положительные менингеальные знаки, нарушение сознания) возникает как следствие гипоксии на фоне дыхательной недостаточности и/или опосредованного воздействия системной воспалительной реакции; по сравнению со второй группой, несмотря на доказанную нейротропность SARS-CoV-2, прямое поражение нервной системы на фоне COVID-19 у детей встречалось не часто.

Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных индексов от исхода заболевания для исследуемых групп

Группа бактериальных поражений ЦНС

У пациентов с формированием абсцесса головного мозга имели место следующие изменения: высокий лимфоцитарный индекс на момент госпитализации, увеличенное протромбиновое время в 2 и более раза от нормы на момент госпитализации, стремительное снижение лейкоцитарного индекса интоксикации к 4м суткам пребывания в стационаре (Таблица 8).

Таблица 8. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для абсцесса головного мозга в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	Абсцесс ГМ	U-кр. Манна — Уитни
ЛИ (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	0,4±0,1; Ме=0,3 (95%ДИ 0,3-0,7)	0,3±0,1; Ме=1,2 (95%ДИ 0,03-0,5)	p=0,03
Протромбиновое время (секунды) при поступлении в ОИТ	21,6±1,0; Ме=20,5 (95%ДИ 19,5-23,7)	28,8±4,8; Ме=27,9 (95%ДИ 13,5-43,9)	p=0,009
ЛИИ (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	5,5±1,4; Ме=3,3 (95%ДИ 2,6-8,4)	2,2±0,6; Ме=1,7 (95%ДИ 0,7-3,8)	p=0,01

Для развития ОНМК по геморрагическому типу были характерны: критическое снижение лимфоцитарного индекса на момент госпитализации, низкий индекс Гаркави на момент госпитализации, критическое повышение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса на 4е сутки в ОИТ (Таблица 9).

Таблица 9. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для ОНМК в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	ОНМК	U-кр. Манна — Уитни
ЛИ (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	0,4±0,1; Ме=0,3 (95%ДИ 0,3-0,7)	0,1±0,08; Ме=0,08 (95%ДИ 0,2 – 0,5)	p=0,01

Продолжение Таблицы 9

Индекс Гаркави (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	0,9±0,2; Ме=0,5 (95%ДИ 0,5-1,3)	0,2±0,09; Ме=0,1 (95%ДИ 0,2-0,6)	p=0,05
НЛИ (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	4,7±1,0; Ме=2,7 (95%ДИ 2,7-6,6)	18,0±11,7; Ме=10,1 (95%ДИ 32,3-68,3)	p=0,05

Для летального исхода характерными являлись: выраженная лимфопения, критическое снижение индекса Гаркави с повышением лейкоцитарного индекса интоксикации на 4е сутки, высокие значения гематологического показателя интоксикации к 7м суткам в стационаре (Таблица 10).

Таблица 10. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для летального исхода в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	Летальный исход	У-кр. Манна — Уитни
Лимфоциты (%) на 4е сутки в ОИТ	29,6±2,7; Ме=29,0 (95%ДИ 24,0-35,2)	5,0±2,1; Ме=6,0 (95%ДИ 4,0-13,9)	p=0,006
Индекс Гаркави (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	0,7±0,1; Ме=0,7 (95%ДИ 0,5-0,9)	0,08±0,02; Ме=0,08 (95%ДИ 0,03-0,2)	p=0,005
ЛИИ (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	5,5±1,4; Ме=3,3 (95%ДИ 2,6-8,4)	13,4±5,1; Ме=10,9 (95%ДИ 8,3-35,1)	p=0,03
ГПИ (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	1,0±0,4; Ме=0,4 (95%ДИ 0,08-1,9)	13,2±8,1; Ме=9,2 (95%ДИ 21,5- 47,9)	p=0,01

Группа вирусных поражений ЦНС + токсическая энцефалопатия

У пациентов с дальнейшим формированием ОНМК по геморрагическому и ишемическому типу выявлены следующие закономерные изменения: низкий индекс оксигенации (ИО) на момент госпитализации, сохраняющиеся к 4м суткам в стационаре лимфопения, высокий лейкоцитарный индекс интоксикации, низкий индекс иммунореактивности (Таблица 11).

Таблица 11. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для ОНМК в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	ОНМК	У-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	465,1±8,4; Ме=476,0 (95%ДИ 448,1-482,1)	303,4±52,2; Ме=303,5 (95%ДИ 185,4-421,4)	p= 0,00002

Продолжение Таблицы 11

Лимфоциты (%) на 4е сутки в ОИТ	38,4±3,4; Me=34,0 (95%ДИ 31,4-45,5)	20,8±4,5; Me=19,0 (95%ДИ 10,3-31,2)	p=0,01
ЛИИ (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	3,4±0,8; Me=3,3 (95%ДИ 1,8-5,0)	6,1±1,4; Me=5,6 (95%ДИ 2,9-9,2)	p=0,01
ИИР (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	6,2±0,9; Me=5,2 (95%ДИ 4,3-8,2)	2,6±0,6; Me=1,8 (95%ДИ 1,3-3,9)	p=0,006

Группа COVID-19+MIS-C

Для развития церебральных осложнений характерны: сохраняющиеся к 7м суткам в ОИТ высокий лейкоцитоз, тяжелая лимфопения, низкий индекс Гаркави (Таблица 12).

Таблица 12. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для церебральных осложнений в группе COVID-19+MIS-C

Показатель	Выздоровление (группа контроля)	Церебральные осложнения	U-кр. Манна — Уитни
Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ	11,2±0,7; Me=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	17,0±3,8; Me=214,5 (95%ДИ 12,0-24,5)	p=0,05
Лимфоциты (%) на 7е сутки в ОИТ	31,6±2,2; Me=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	14,0±4,0; Me=18,0 (95%ДИ 6,0-18,0)	p=0,05
Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	0,8±0,1; Me=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	0,2±0,06; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,3)	p=0,05

В случаях летального исхода в третьей группе имели место те же показатели, что и для церебральных осложнений, а также снижение индекса оксигенации на момент госпитализации менее 150 усл.ед. и низкое значение лимфоцитарного индекса к 4м суткам (Таблица 13).

Таблица 13. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для летального исхода в группе COVID-19+MIS-C

Показатель	Выздоровление (группа контроля)	Летальный исход	U-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	265,2±17,9; Me=218,7 (95%ДИ 229,4-300,9)	133,4±29,3; Me=140,5 (95%ДИ 58,0-208,7)	p=0,02
Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ	11,2±0,7; Me=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	20,1±3,6; Me=19,3 (95%ДИ 8,6-31,7)	p=0,009
Лимфоциты (%) на 7е сутки в ОИТ	31,6±2,2; Me=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	15,5±3,1; Me=15,5 (95%ДИ 5,5-25,4)	p=0,03

Продолжение Таблицы 13

Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	0,8±0,1; Me=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	0,2±0,04; Me=0,2 (95%ДИ 20,1-0,4)	p=0,04
--	------------------------------------	--------------------------------------	--------

Интенсивная терапия острых инфекционных поражений ЦНС

В группе пациентов с бактериальным поражением ЦНС антибактериальная терапия назначена в среднем через 1,0-1,3 часа от момента госпитализации, после получения мутного ликвора с нейтрофильным плеоцитозом и клеточно-белковой диссоциацией. В 23,4% случаев (11 пациентов) без энцефалитического синдрома и нарушения сознания стартовой терапией являлся цефтриаксон (100 мг/кг/сутки), из которых 45,5% (5) в дальнейшем понадобилось назначение второго курса антибактериальной терапии. В 44,7% случаев (21 ребенок) стартовой являлась комбинация цефалоспоринов 3-4 поколения (80-100 мг/кг/сутки)+амикацин (30 мг/кг/сутки), где в 61,9% (13) отмечен благоприятный исход и в 38,1% (8) церебральные осложнения и летальный исход. В случае клинической картины менингококковой инфекции (острое начало заболевания, высокая лихорадка, типичная геморрагическая сыпь, «мозговой крик», выраженные менингеальные знаки) эмпирической антибактериальной терапией в 19,1% случаев (9 детей) выступала комбинация цефтриаксона (100 мг/кг/сутки)+левомицетина (100 мг/кг/сутки). У этих больных достоверной зависимости исхода от комбинации препаратов обнаружено не было (44,4% случаев (4 ребенка) с неблагоприятным исходом и 55,6% (5) с выздоровлением, стоит отметить, что все дети, которые получали цефтриаксон+левомицетин нуждались во втором курсе антибактериальной терапии. Стартовая комбинация пенициллина (800-1000 Ед/кг/сутки)+левомицетина (100 мг/кг/сутки) назначена в 10,6% случаев (5 пациентов) также при подозрении на менингококковую инфекцию, все больные с дальнейшим благоприятным исходом, в одном случае пациент нуждался во втором курсе антибактериальной терапии. Исходя из проведенного анализа стартовой антибактериальной терапии в первой группе исследования, назначение комбинации пенициллина+левомицетина при подозрении на менингококковую инфекцию и комбинации цефалоспоринов 3-4 поколения+амикацина при бактериальном менингите дифференцировать этиологию которого нет возможности, помогает избежать назначения второго курса антибактериальной терапии в большинстве случаев (80,0% и 61,9% соответственно), что подтверждает целесообразность назначения приведенных комбинаций как стартовых. На практике благоприятный эффект имело применение линезолида, который был включен в терапию в качестве второго курса в 22% случаев. Опираясь на клинические данные, а также на данные литературы, в соответствии с принципом эскалации антибактериальной терапии, вторым курсом, при отсутствии данных посева, мы рекомендуем применять линезолид вместо часто используемых карбопенемов, которые обладают умеренной проницаемостью через ГЭБ и дозозависимым эффектом. Для пациентов группы вирусных поражений ЦНС единственным препаратом

этиотропной терапией выступал ацикловир – был назначен в 37,1% случаев (20 детей). Ацикловир в дозе 45 мг/кг/сутки включен в терапию при поступлении больным в тяжелом состоянии с наличием очаговой симптоматики, глубокими расстройствами сознания и отменен только в случае исключения герпетической или ветряночной этиологии заболевания. Среди детей, которым в терапию был включен ацикловир в 55,0% случаев (11 детей) наступило выздоровление, в 45,0% (9) – церебральные осложнения. Длительность лечения в ОИТ у пациентов с благоприятным исходом, которые получали ацикловир, составила $5,0 \pm 0,9$ дней, у больных, которым препарат назначен не был, $4,03 \pm 1,6$ дней. Таким образом, не обнаружено связи включения в терапию ацикловира с уменьшением длительности лечения или снижением церебральных осложнений. В группе COVID-19+MIS-C этиотропная терапия не проводилась. В 92,5% случаев (62 пациента) имели место признаки бактериальной инфекции, где назначена стартовая антибактериальная терапия: цефалоспорином 3-4 поколения (50-80 мг/кг/сутки) в 87,0% случаев (54 пациента) в комбинации с амикацином (15 мг/кг/сутки) в 69,4% (43) или ванкомицином (40 мг/кг/сутки) в 17,7% (11). Флуконазол (первое введение 6 мг/кг/сутки, далее по 3 мг/кг/сутки) был включен в терапию при клинике кандидоза, необходимости назначения второго курса анти-бактериальной терапии или наличии грибов рода *Candida* по результатам бактериологического посева. В первой группе флуконазол назначен в 44,6% случаев (20 детей), из которых 55,0% (11) с благоприятным исходом и 45% (9) с осложнениями и летальным исходом. Во второй группе исследования флуконазол включен в терапию в 31,5% случаев (17 пациентов) из которых 58,8% (10) с благоприятным исходом и 41,2% (7) имели церебральные осложнения в исходе заболевания. В третьей группе флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% случаев (23) наступило выздоровление, а у 11,6% (3) – церебральные осложнения или летальный исход. В математическую модель прогнозирования церебральных осложнений при COVID-19 и MIS-C вошел такой критерий как вторичное инфицирование, в том числе грибковое. Детям с кандидозами различной степени выраженности назначался флуконазол. Средняя длительность лечения этой категории в ОИТ, принимая во внимание, что наличие грибковой контаминации всегда утяжеляет течение заболевания, составила $14,8 \pm 1,6$ дней, что не имело существенных различий при сравнении с пациентами без кандидоза (средняя продолжительность $15,3 \pm 0,8$ дней). Своевременный перевод на ИВЛ больных в крайне тяжелом состоянии являлся ключевым моментом для предотвращения летального исхода. В первой и второй группах имела место инвазивная ИВЛ в 25,5% (12 пациентов) и 16,7% (9 пациентов) соответственно. Неинвазивная вентиляция являлась неактуальной в виду тяжести состояния из-за нарушения сознания и гемодинамических расстройств. У пациентов с бактериальными поражениями ЦНС средняя длительность ИВЛ составила $9,6 \pm 6,7$ дней. Учитывая факт, что перевод на ИВЛ являлся следствием крайне тяжелого состояния (апноэ, судорожный статус, кома 2-3, гипотония, брадикардия) в 58,3% случаев (7 детей) наступили церебральные

осложнения (3 – ОНМК, 3 – абсцесс головного мозга, 1 – апаллический синдром), в 41,6% случаев (5) – летальный исход. У больных с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией длительность ИВЛ в среднем составила $8,9 \pm 8,1$ дней, в 88,9% (8 детей) наступили церебральные осложнения (1 - апаллический синдром, 1 – абсцесс головного мозга, 6 - ОНМК), в 11,1% (1) наступил летальный исход. В третьей группе 11,9% пациентов (8 детей) нуждались в ИВЛ по причине прогрессирующей дыхательной недостаточности и неэффективности терапии кислородом через лицевую маску и носовые канюли, нарушения сознания, нарастания очаговой симптоматики. 2 из 8 детей проведена неинвазивная ИВЛ (у этих больных не было признаков нарушения сознания, имела место удовлетворительная индивидуальная переносимость). Средняя длительностью ИВЛ в группе составила $11,4 \pm 4,0$ дня. Летальный исход наступил в 62,5% (5 детей), выздоровление без церебральных нарушений в 25,0% (2), в 12,5% (1) - апаллический синдром. Глюкокортикостероиды (дексаметазон) активно применялись в группе бактериальных поражений ЦНС с антицитокиновой, противошоковой и противоотечной целью, но только при уверенности врача в адекватном назначении антибактериальной терапии, в ином случае остерегались иммуносупрессии и осложненного течения заболевания. В случаях отека-набухания головного мозга, инфекционно-токсического шока дексаметазон назначен в дозе 0,25 мг/кг/сутки каждые 8 часов; при инфекционно-токсическом шоке 2-3 степени вводился непрерывной инфузией, разведенным в растворе глюкозы 10% в дозе 0,5- 1,0 мг/кг/сутки. В первой группе дексаметазон включен в терапию в 63,8% случаев (30 пациентов), из которых 30% (9) с осложнениями в виде абсцесса головного мозга и ОНМК, в 13,3% (4) наступил летальный исход. Необходимо учитывать, что дексаметазон был назначен в случае развития инфекционно-токсического шока и/или отека головного мозга, поэтому удельный вес детей с выздоровлением 56,7% (17 детей), можно расценивать как удовлетворительный результат от проведенной гормональной терапии. У детей с тяжелым течением менингоэнцефалита вирусной этиологии дексаметазон включен в терапию в дозе 0,2 – 0,3 мг/кг/сутки в 78,5% случаев (33 ребенка), из которых с 66,7% (22) выздоровлением, 33,3% (11) с неблагоприятным исходом. В третьей группе дексаметазон (0,2 мг/кг/сутки) включен в терапию в 86,6% случаев (58 пациентов) с целью купирования системного воспалительного ответа как основного звена патогенеза при COVID-19 и MIS-C, а также купирования тяжелого обструктивного синдрома у пациентов с бронхопневмонией. У больных, получивших курс терапии дексаметазоном, в 89,7% случаев (52 ребенка) наступило выздоровление, в 5,2% (3) – церебральные осложнения, в 5,2% (3) – летальный исход. Необходимо отметить, что у пациентов с выздоровлением, которые не получали дексаметазон, средняя длительность пребывания в ОИТ составила $19,0 \pm 1,8$ дней, в то время как в случаях с проводимой гормональной терапией данный показатель в среднем составил $14,7 \pm 2,0$ дня. Таким образом выявлено, что у больных с благоприятным

исходом, которые получали гормональную терапию, необходимость пребывания в ОИТ снижалась в среднем на $4,3 \pm 0,2$ дня ($p=0,01$). С целью заместительной иммунотерапии во всех группах применялся иммуноглобулин G человеческий нормальный (иммуновенин) в дозе 0,4 г/кг/сутки (не более 1,25 г/сутки). У пациентов первой группы в 21,3% (10 пациентов) в случае септического процесса, из которых 60% (6) с благоприятным исходом. У больных с благоприятным исходом не отмечено зависимости проведения заместительной иммунотерапии с длительностью пребывания в ОИТ. В отношении детей, у которых в исходе заболевания абсцедирование головного мозга или ОНМК, включение в терапию иммуноглобулина G человеческого нормального уменьшало длительность лечения в ОИТ в среднем на $5,1 \pm 1,3$ дней ($p=0,0001$): средняя длительность пребывания в ОИТ при применении препарата составила $13,5 \pm 1,9$ дней, в то время как без заместительной иммунотерапии – $18,8 \pm 0,6$ дней. Во второй группе иммуноглобулин G человеческий нормальный получали 22,2% пациентов (12 детей) в случае тяжелого течения менингоэнцефалита вирусной этиологии, наложении бактериальной инфекции, из которых 50,0% (6) с благоприятным исходом, у остальных 50,0% (6) в исходе заболевания осложнение в виде ОНМК. Доказанной зависимости применения препарата с длительностью терапии в ОИТ или наступлением осложнений во второй группе не обнаружено. Необходимо отметить, что в группе бактериальных поражений ЦНС у детей с благоприятным исходом заболевания, которые получали иммуноглобулин G человеческий нормальный, санация ликвора происходила быстрее в 2,9 раз ($p=0,002$). А именно, к 12м суткам заболевания у пациентов с заместительной иммунотерапией нейтрофильный плеоцитоз в среднем составил $125,5 \pm 68,7$ кл. в мкл, уровень белка ликвора – $0,6 \pm 0,2$ г/л, в то время как у пациентов, которые не получали иммуновенин, плеоцитоз – $360,7 \pm 86,4$ кл. в мкл, уровень белка – $0,9 \pm 0,3$ г/л. Антикоагулянтная терапия (гепарин) широко применялась во всех группах под контролем МНО. В первой группе гепарин в профилактической дозе (100 Ед/кг каждые 4 часа) был назначен 74,5% (35 пациентов) из которых 62,9% (22) с дальнейшим благоприятным исходом, 25,7% (9) с церебральными осложнениями и 11,4% (4) с летальным исходом. На фоне тяжелого септического состояния у 8 больных развился ДВС-синдром – во всех случаях гепаринотерапия была продолжена, доза частота и метод введения, несмотря на развитие ДВС оставались неизменными. Во второй группе гепарин включен в терапию в 79,6% (43 пациента) из которых 72,1% (31) с дальнейшим благоприятным исходом, 25,6% (11) с церебральными осложнениями, 2,3% (1) с летальным исходом. В третьей группе гепарин получали 88,0% (59 детей), из которых 88,1% (52) с дальнейшим выздоровлением, 5,1% (3) с церебральными осложнениями и 6,8% (4) с летальным исходом. У больных с мультисистемным воспалительным ответом гепарин включен в терапию в виде постоянной инфузии в дозе 25 тыс.Ед/кг/сутки. С целью борьбы с отеком головного мозга во всех группах наиболее часто как осмотический диуретик применялся альбумин 10% (10 мл/кг/сутки). В первой группе альбумин получили 46,8%

детей (22 пациента), из которых 27,2% (6) с дальнейшим выздоровлением, 50% (11) с церебральными осложнениями, 22,7% (5) с летальным исходом. Во второй группе альбумин включен в терапию в 29,6% случаев (16 детей) из которых 50% (8) с выздоровлением, 43,8% (7) с церебральными осложнениями и 6,2% (1) с летальным исходом. В третьей группе назначение альбумина имело место в 19,1% случаев (9 больных) из которых 33,3% (3) с церебральными осложнениями и 66,7% (6) с летальным исходом. Маннит применялся всего в 8,5% случаев (4 ребенка) в первой группе и 3,7% (2) во второй группе. Ограниченное использование маннита обосновано тем, что дегидратирующий эффект наблюдается только при интактном ГЭБ, а в случае его повреждения, развивается противоположный эффект — «синдром рикошета». Положительный эффект при отеке головного мозга имела комбинация реосорбилакт (3-7 мл/кг)+L-лизина эсцинат (0,15–0,2 мг/кг, разведенных на 50,0–100,0 мл 0,9% натрия хлорида). Комбинация включена в терапию в первой группе в 29,7% (14 детей), во второй группе в 17% (9). Церебропротекторы включены в терапию пациентам после стабилизации состояния по рекомендации невролога. У детей от 2 месяцев до 14 лет был назначен кортексин (1,0 мг/кг, но не более 10 мг курсом до 10 дней) в первой группе в 63,8% случаев (30 детей), во второй группе в 44,4% (24). У детей старше 14 лет в терапию включен мексидол (200 мг/сутки) в 8,5% случаев (4 ребенка) в первой группе, в 11,1% (6) во второй группе и в 3,0% (2) в третьей группе.

Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с инфекционными поражениями ЦНС

По результатам содержательного анализа при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа, оценивая комплексное влияние лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов, и шкал оценки органной дисфункции на клинический исход, были построены математические модели прогноза риска церебральных осложнений для исследуемых групп. Применение моделей на практике простое и доступное. Имея базовые навыки использования программы Microsoft Office Excel, с помощью формулы были введены коэффициенты математической модели, в пустые ячейки подставлены переменные $x_1 \dots x_n$ (для каждой этиологии заболевания характерны свои достоверные переменные). Полученная степень риска выражалась десятичной дробью. Для перевода десятичной дроби в процент полученное число умножено на 10. В нашем исследовании значения менее 70% оценено как низкий риск церебральных осложнений, при 70-80% - средняя степень риска, при значении более 80% степень риска наступления церебральных осложнений характеризовалась как высокая.

В группе бактериальных поражений ЦНС в математическую модель прогноза риска развития церебральных осложнений вошли четыре независимые переменные: на момент госпитализации лимфоцитарный индекс, уровень мочевины, суммарный балл шкалы pSOFA, на 4е сутки в ОИТ уровень лимфоцитов.

В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{5,79 + 0,03X_1 + 1,04X_2 - 0,59X_3 - 1,04X_4}}, \text{ где}$$

x_1 - лимфоциты (%) на 4е сутки ОИТ, x_2 - ЛИ (усл.ед) на момент госпитализации, x_3 - уровень мочевины (ммоль/л) на момент госпитализации, x_4 – балл шкалы pSOFA на момент госпитализации.

Для пациентов старше 5 лет (с учетом возрастной погрешности) при полученной степени риска P необходимо отнять 0,013.

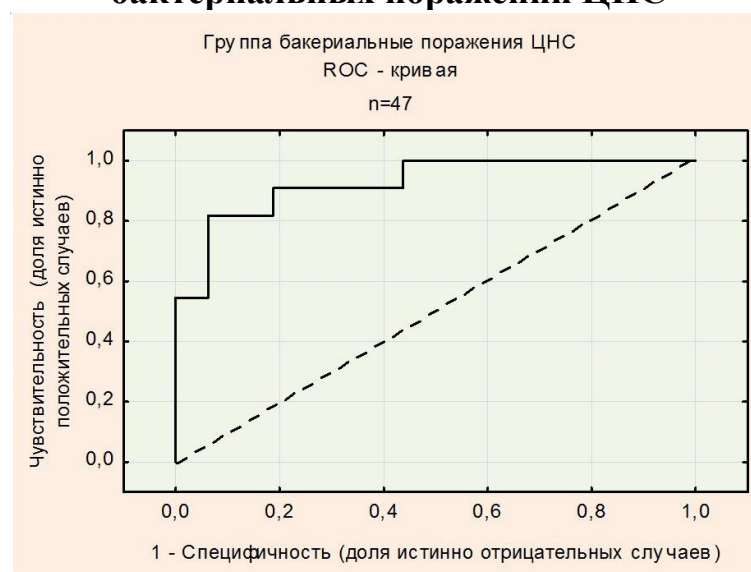
В Таблице 14 приводятся результаты классификации спрогнозированного и фактического неврологического дефицита в группе бактериальных поражений ЦНС со следующей диагностической характеристикой модели: чувствительность - 81,8%, специфичность - 80,9%, точность - 83,3 %.

Таблица 14. Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе бактериальные поражения ЦНС

Группа	Вариант исхода	Фактический исход п (пациенты)	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
Бактериальные поражения (n=42)	Выздоровление	31	Верный	26	83,9
			Ложный	5	
	Церебральное осложнение	11	Верный	9	81,8

Для оценки дискриминирующей способности математической модели был вычислен показатель AUC под ROC-кривой, который составил $0,926 \pm 0,025$, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,004 и границами доверительного интервала от 0,876 до 0,974, что соответствует хорошему качеству предсказательной способности математической модели (Рисунок 1).

Рисунок 1. ROC-кривая прогностической эффективности модели в группе бактериальных поражений ЦНС



В случаях, когда результат моделирования говорит о высоком риске развития церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС, предложены следующие мероприятия по коррекции терапии и снижению прогнозируемых рисков: ранняя оценка адекватности эмпирической антибактериальной терапии (на 4е сутки в ОИТ), заместительная иммунотерапия иммуноглобулином G человеческим нормальным, поддержание среднего артериального давления в пределах возрастных норм, своевременная коррекция гемодинамических расстройств инфузией кристаллоидов, а при неэффективности – включение в терапию вазопрессоров, ранний перевод пациента на ИВЛ в случае прогрессивного ухудшения состояния.

В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии в состав математической модели прогноза риска неврологических осложнений вошли переменные: на момент госпитализации длительность заболевания в днях, суммарный балл шкалы pSOFA, на 4е сутки в ОИТ уровень лейкоцитов, гематологический показатель интоксикации на 4е сутки в ОИТ. В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + 2,7183,66 - 0,14X_1 - 0,49X_2 - 0,08X_3 + 0,03X_4}, \text{ где}$$

x_1 – день заболевания, x_2 – балл шкалы pSOFA на момент госпитализации, x_3 – лейкоциты (Г/л) на 4е сутки в ОИТ, x_4 – ГПИ (усл.ед) на 4е сутки в ОИТ.

По результатам переклассификации чувствительность модели составляет 84,6%, специфичность – 82,5%, точность - 83,0% (Таблица 15), что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики Хи-2 Вальда=18,63, $p=0,0009$.

Показатель AUC составил $0,995 \pm 0,012$, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,05 и границами доверительного интервала от 0,953 до 1,0, что соответствует отличному качеству предсказательной способности математической модели (Рисунок 2).

Рисунок 2. ROC-кривая прогностической эффективности модели в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

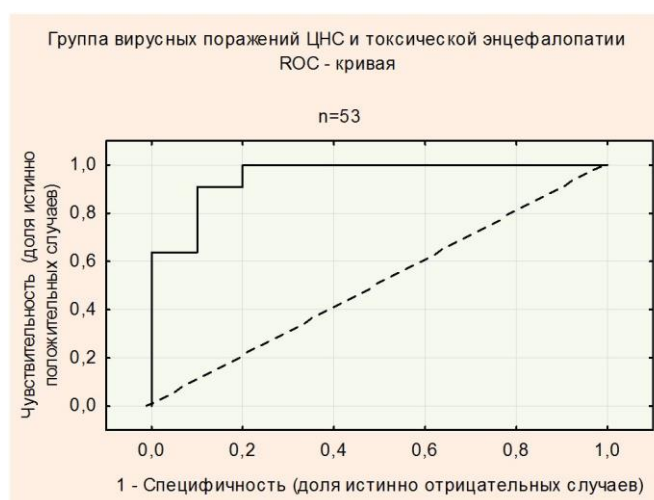


Таблица 15. Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе бактериальные поражения ЦНС

Группа	Вариант исхода	Фактический исход n (пациенты)	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
Вирусные поражения ЦНС (n=53)	Выздоровление	40	Верный	33	82,5
			Ложный	7	
	Церебральное осложнение	13	Верный	11	84,6
			Ложный	2	

В случаях высокого риска развития церебральных осложнений предложены следующие мероприятия по коррекции терапии для пациентов вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатии: в условиях отсутствия антибактериальной терапии при вирусных поражениях ЦНС и наличии лейкоцитоза к 4м суткам в ОИТ, включить в терапию антибиотик широкого спектра по причине возможной реализации вторичной бактериальной инфекции, а также исключение бактериального очага инфекции (при наличии – его санация), при токсической энцефалопатии (на фоне кишечной, респираторной вирусно-бактериальной инфекции) контроль лейкоцитоза в динамике - в отсутствии тенденции к снижению показана замена антибиотика или включение в терапию второго антибиотика, детоксикация растворами натрия хлорида 0,9%, глюкозы 10% под контролем баланса жидкости, в условиях стойкой прогрессирующей неврологической симптоматики, рекомендовано решение вопроса об адекватной кислородной терапии (увлажненный кислород через носовые канюли или лицевую маску, ранний перевод пациента на ИВЛ).

В группе COVID-19 и MIS—С в состав математической модели прогноза риска неврологического дефицита вошли пять независимых переменных: на момент госпитализации индекс Гаркави, значение МНО, суммарный балл шкалы рSOFA, на 4е сутки в ОИТ уровень лейкоцитов, наличие или отсутствие патогенной флоры по результатам бактериологического посева.

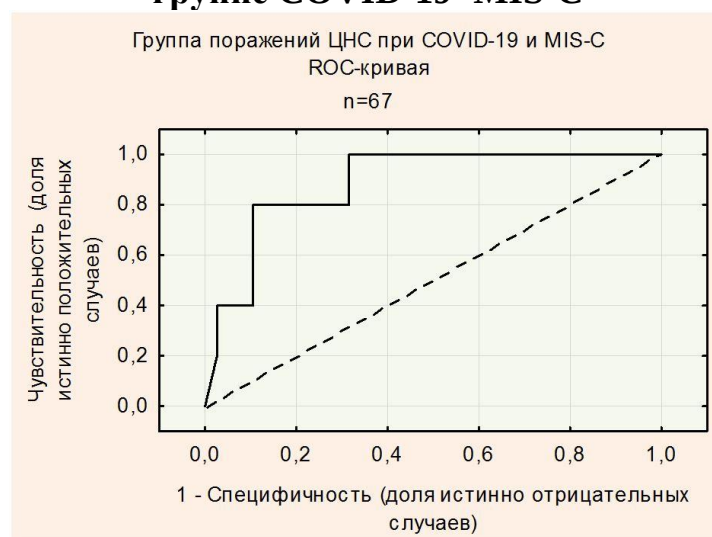
В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{12,35 - 0,42X_1 - 3,46X_2 - 0,15X_3 - 0,45X_4 - 0,9X_5}}, \text{ где}$$

x_1 – индекс Гаркави (усл.ед.) на момент госпитализации, x_2 – МНО (усл.ед.) на момент госпитализации, x_3 – лейкоциты (Г/л) на 4е сутки в ОИТ, x_4 – балл шкалы рSOFA на момент госпитализации, x_5 – наличие флоры по результатам бактериологического посева (где результатам присвоены значения: 1 – отрицательный посев, 2 – кандиды, 3 – бактериальная флора).

Результаты переклассификации (Таблица 16) показали, что чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность – 94,8%, точность – 93,7%, что является высокой степенью информационной способности. Показатель площади под ROC-кривой составил $0,89 \pm 0,01$, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,02 и границами доверительного интервала от 0,836 до 0,923, что соответствует удовлетворительному качеству предсказательной способности математической модели (Рисунок 3).

Рисунок 3. ROC-кривая прогностической эффективности модели в группе COVID-19+MIS-C



В случаях, когда результат моделирования говорит о высоком риске развития церебральных осложнений, у детей с поражением ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C предложены следующие мероприятия по коррекции терапии и снижению прогнозируемых рисков: при наличии данных о гипоэргическом иммунном ответе рассмотреть возможность заместительной терапии иммуновенином, терапия антикоагулянтами под строгим контролем коагулограммы с целевыми значениями МНО 1,0 – 1,3 усл.ед., при наличии признаков бактериальной инфекции раннее включение в терапию антибиотиков широкого спектра, назначение противогрибковых препаратов, предотвращение гипоксии выбором адекватной респираторной поддержки.

Таблица 16. Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе поражений ЦНС при COVID-19 и MIS-C

Группа	Вариант исхода	Фактически й исход n (пациенты)	Прогноз математическ ой модели		Процент корректны х прогнозов
COVID-19+ MIS-C (n=62)	Выздоровление	58	Верный	55	94,8
			Ложный	1	
	Церебральное осложнение	5	Верный	4	80,0
			Ложный	1	

Внедрение математической модели прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с инфекционными поражениями ЦНС

Оценка эффективности математических моделей для бактериальных, вирусных менингитов/менингоэнцефалитов и токсической энцефалопатии подтверждена при внедрении в ходе лечения 11 пациентов с инфекционными поражениями ЦНС. К группе бактериальных поражений ЦНС отнесены 5 пациентов, у 2 из которых по данным математической модели риск развития церебральных осложнений составил 83% и 89% соответственно. Целью коррекции состояния, в соответствии с разработанными рекомендациями, обоим больным на 4е сутки произведена коррекция антибактериальной терапии, включен в терапию иммуноглобулин (курс 3 дня). В исходе - у одного пациента неблагоприятный исход в виде формирования абсцесса головного мозга, у второго ребенка наступило выздоровление. Ко второй группе отнесены 4 пациента с вирусным поражением ЦНС и 2 пациента с токсической энцефалопатией. По результатам второй математической модели церебральные осложнения имели среднюю и высокую степень риска развития также у 2 больных: 73% и 80% соответственно. На основании клинической картины и результатов прогнозирования терапия скорректирована следующим образом: один пациент переведен на ИВЛ (длительность 3 суток), одному больному проведена коррекция антибактериальной терапии. В исходе у одного пациента развитие ОНМК по ишемическому типу.

В Таблице 17 отражена эффективность применения математических моделей на стадии клинических испытаний.

Анализируя структуру развития интракраниальных осложнений и апаллического синдрома до и после внедрения в практику моделей прогнозирования можно сделать вывод: на фоне применения моделей на небольшом количестве пациентов частота развития церебральных осложнений снизилась на 3,4% у больных с бактериальными поражениями ЦНС и на 7,4% у больных с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией (Таблица 18).

Таблица 17. Прогнозирование риска церебральных осложнений

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
Бактер. поражения (n=5)	Выздоровление	4	Верный	3	75
			Ложный	1	
	Церебральное осложнение	1	Верный	1	100
			Ложный	0	
Вирусные поражения ЦНС (n=6)	Выздоровление	5	Верный	4	80
			Ложный	1	
	Церебральное осложнение	1	Верный	1	100
			Ложный	0	

Таблица 18. Структура снижения развития церебральных осложнений на фоне внедрения математических модели прогнозирования

Группа	Структура церебральных осложнений	
	Без применения математической модели	После внедрения математической модели
Бактериальные поражения ЦНС	23,4%	20%
Вирусные поражения ЦНС и токсическая энцефалопатия	24%	16,6%
COVID-19+MIS-C	4,5%	-

На практике получены положительные результаты эффективности математических моделей прогнозирования рисков церебральных осложнений при инфекционных поражениях ЦНС у детей, однако необходимы дальнейшие исследования и тестирование моделей в условиях большего количества клинических наблюдений, а также выявление новых предикторов для возможности создания математических моделей, которые можно применять в еще более ранние сроки.

ВЫВОДЫ

В проведенном диссертационном исследовании достигнута цель в виде снижения рисков развития церебральных осложнений у детей с тяжелым течением инфекционного поражения ЦНС. На основании изученных синдромов критических состояний детей с нейроинфекциями теоретически обоснованы выявленные клинико-лабораторные изменения, характерные для церебральных осложнений и летальности. Внедрены в практическую деятельность созданные математические модели прогнозирования, разработанные варианты коррекции интенсивной терапии на основании полученных данных и алгоритмы ранней дифференциальной диагностики этиологии заболевания.

1. Выявлены в динамике изменения лабораторных показателей у детей с тяжелым течением инфекционного поражения ЦНС в зависимости от сроков госпитализации:

- у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС, госпитализированных позднее 72 часов от начала заболевания, выявлена зависимость риск развития абсцесса головного мозга от отсутствия лейкоцитоза ($10,9 \pm 7,3$ Г/л) ($p=0,002$) и высокого уровнем фибриногена ($5,6 \pm 0,9$ г/л) ($p=0,01$);

- у пациентов с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией, госпитализированных позднее 72 часов от начала заболевания выявлена зависимость высокого риска развития ОНМК с отсутствием прироста палочкоядерных нейтрофилов ($10,6 \pm 0,6$ %) ($p=0,01$) и наличием протеинурии ($0,5 \pm 0,3$ г/л) ($p=0,001$);

- у пациентов с поражением ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C, госпитализированных позднее 72 часов от начала заболевания выявлена зависимость сниженного значения ИИР (менее 3,4 усл.ед.) с высоким риском развития летального исхода ($p=0,03$).
2. По результатам анализа тяжести полиорганной недостаточности доказана связь развития церебральных осложнений и летального исхода с поражением 2 и более систем и индексом шкалы pSOFA более 4,0 баллов (для первой группы $p=0,01$, для второй группы $p=0,001$, для третьей группы $p=0,03$).
 3. Определены совокупности изменений клинико-лабораторных данных, характерные для неблагоприятных исходов заболевания:
 - в группе бактериальных поражений ЦНС для формирования абсцесса головного мозга характерно: повышение на момент госпитализации ЛИ до $1,2\pm0,1$ усл.ед. ($p=0,03$), протромбинового времени до $28,8\pm4,8$ сек. ($p=0,009$), снижение уровня ЛИИ к 4м суткам до $2,2\pm0,6$ усл.ед. ($p=0,01$); для развития ОНМК: на момент госпитализации снижение ЛИ до $0,1\pm0,08$ усл.ед. ($p=0,01$), индекса Гаркави до $0,2\pm0,09$ усл.ед. ($p=0,05$), повышение НЛИ к 4м суткам до $18,0\pm11,7$ усл.ед. ($p=0,01$); для летального исхода: на 4е сутки лечения снижение уровня лимфоцитов до $5,0\pm2,1\%$ ($p=0,006$), индекса Гаркави до $0,08\pm0,02$ усл.ед. ($p=0,005$), повышение ЛИИ до $13,4\pm5,1$ усл.ед. ($p=0,03$), к 7м суткам лечения повышение ГПИ до $13,2\pm8,1$ усл.ед. ($p=0,01$);
 - в группе вирусные поражения ЦНС + токсическая энцефалопатия для развития ОНМК характерно: снижение индекса оксигенации менее $303,0\pm52,2$ усл.ед. ($p=0,00002$), к 4м суткам терапии снижение уровня лимфоцитов до $20,8\pm4,5\%$ ($p=0,01$), ИИР до $2,6\pm0,6$ усл.ед. ($p=0,05$), повышение ЛИИ до $6,1\pm1,4$ усл.ед. ($p=0,01$);
 - в группе COVID-19+MIS-C для церебральных осложнений и летального исхода характерно: к 7м суткам лейкоцитоз до $20,1\pm3,6$ Г/л ($p=0,05$ и $0,009$), лимфопения до $14,0\pm4,0\%$ ($p=0,05$) и $15,5\pm3,1\%$ ($p=0,03$), сниженный индекс Гаркави до $0,2\pm0,06$ усл.ед. ($p=0,05$) и $0,2\pm0,04$ ($p=0,04$); в дополнение для летального исхода: на момент госпитализации сниженный индекс оксигенации до $133,4\pm29,3$ усл.ед. ($p=0,02$).
 4. Анализ проведенной интенсивной терапии показал, что:
 - в группе поражений ЦНС при COVID-19 и MIS-C длительность лечения в ОИТ при терапии флуконазолом (в нагрузочной дозе 6 мг/кг/сутки и поддерживающей 3 мг/кг/сутки) у пациентов с осложненным течением заболевания и признаками кандидоза не имеет существенных различий при сравнении с пациентами без кандидоза ($14,8\pm1,6$ и $15,3\pm0,8$ дней соответственно);
 - в группе поражений ЦНС при COVID-19 и MIS-C при включении в терапию дексаметазона (0,2 мг/кг/сутки) средняя длительность пребывания в ОИТ снижалась на $4,3\pm0,2$ дня по сравнению с пациентами, которые не получали гормональную терапию ($p=0,01$);
 - в группе поражений ЦНС бактериальной этиологии пациенты с церебральными осложнениями в виде абсцесса головного мозга и ОНМК, которым был назначен иммуноглобулин G человеческий нормальный (в дозе

- 0,4 г/кг/сутки, но не более 1,25 г/суки) нуждались в терапии в условиях ОИТ в среднем на $5,1 \pm 1,3$ день меньше ($p=0,0001$), по сравнению с больными, которые не получили заместительную иммунотерапию;
- в группе бактериальных поражений ЦНС у пациентов с благоприятным исходом заболевания при включении в терапию иммуноглобулина G человеческого нормального (в дозе 0,4 г/кг/сутки, но не более 1,25 г/суки) санация ликвора происходила в 2,9 раз быстрее, чем у пациентов, которые не получали иммуновенин ($p=0,002$).
5. Путем дискриминантного анализа созданы математические модели прогнозирования риска развития церебральных осложнений в зависимости от этиологии заболевания:
- в группе бактериальных поражений ЦНС в модель вошли: ЛИ (усл.ед.), уровень мочевины (ммоль/л), уровень лимфоцитов (%), суммарный балл шкалы pSOFA (чувствительность модели 81,8%, при специфичности 80,9%);
 - в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии в модель вошли: день заболевания на момент госпитализации, суммарный балл шкалы pSOFA, уровень лейкоцитов (Г/л), ГПИ (усл.ед.) (чувствительность модели 84,6%, при специфичности 82,5%);
 - в группе COVID-19+MIS-C в модель вошли: индекс Гаркави (усл.ед.), значение МНО (усл.ед.), уровень лейкоцитов (Г/л), суммарный балл шкалы pSOFA, данные бактериологического посева (чувствительность модели 80,0%, при специфичности 94,8%).
6. Применяя на практике математические модели прогнозирования риска церебральных осложнений на небольшом количестве клинических наблюдений ($n=11$), частота развития церебральных осложнений снизилась на 3,4% у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС, на 7,4% у пациентов с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение созданных диагностических алгоритмов (рисунок 4-6), направленных на верификацию острого инфекционного поражения ЦНС и определение предполагаемого возбудителя по данным анамнеза, объективного осмотра и рутинных клинико-лабораторных исследований способствуют раннему назначению адекватной этиотропной и патогенетической терапии, что может снизить тяжесть течения заболевания и риски неблагоприятных исходов.
2. Применение иммуноглобулина G человеческого нормального в дозе 0,4 г/кг/сутки (не более 1,25 г/сутки) курсом 3-5 дней при бактериальных поражениях ЦНС способствует более быстрой санации ликвора у пациентов с благоприятным исходом и снижает длительность терапии в ОИТ у пациентов с церебральными осложнениями в виде ОНМК и абсцесса головного мозга.

3. Применение гормональной терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и MIS-C сокращает длительность пребывания в ОИТ. С целью снижения риска церебральных осложнений в данной группе необходимо проводить антикоагулянтную терапию с целевыми значениями МНО 1,0 – 1,3 усл.ед.
4. Внедрение в практику математических моделей прогнозирования риска церебральных осложнений с учетом этиологии с коррекцией терапии в зависимости от полученных результатов к 4м суткам в ОИТ.

Рисунок 5. Алгоритм дифференциальной диагностики возбудителей бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов

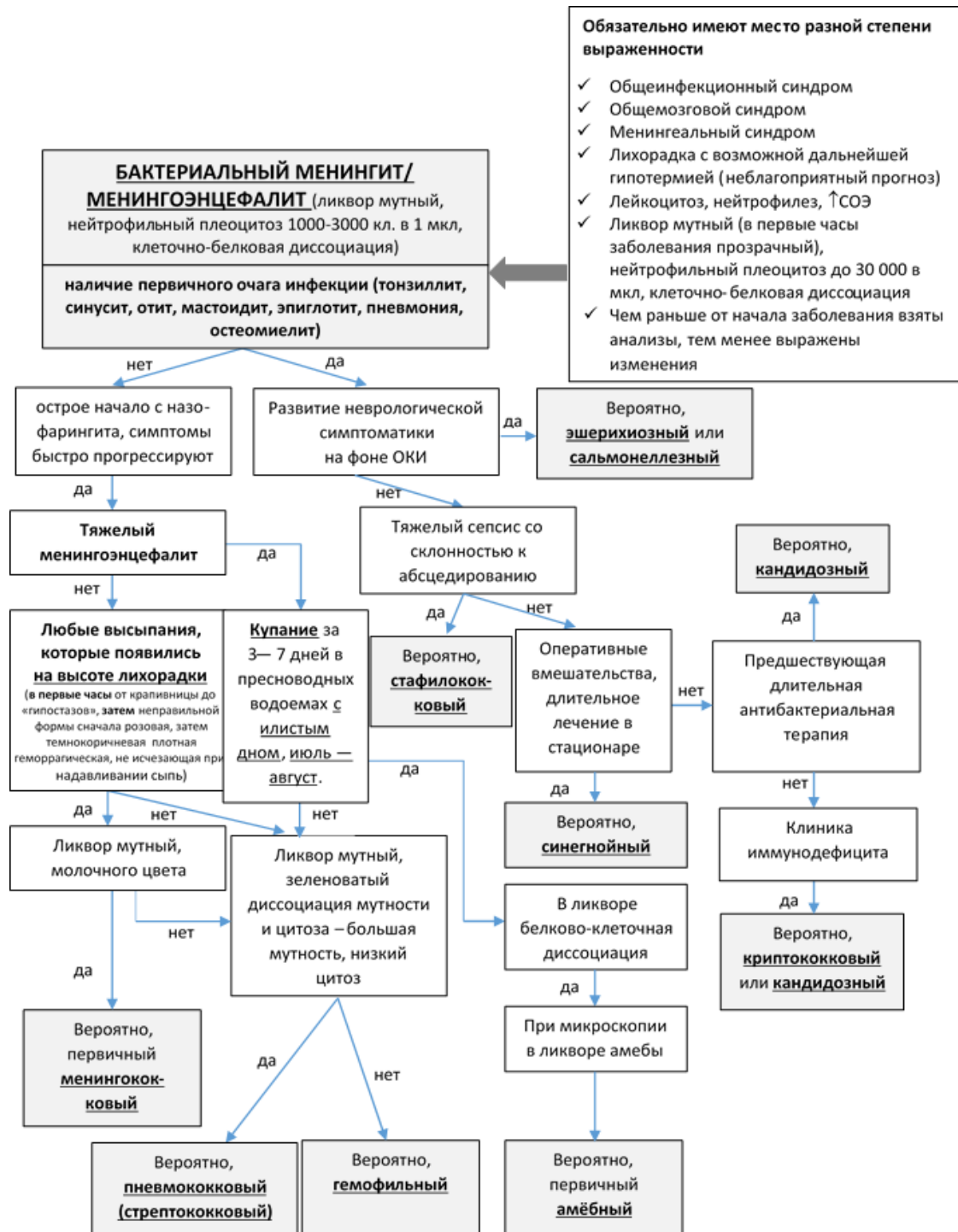
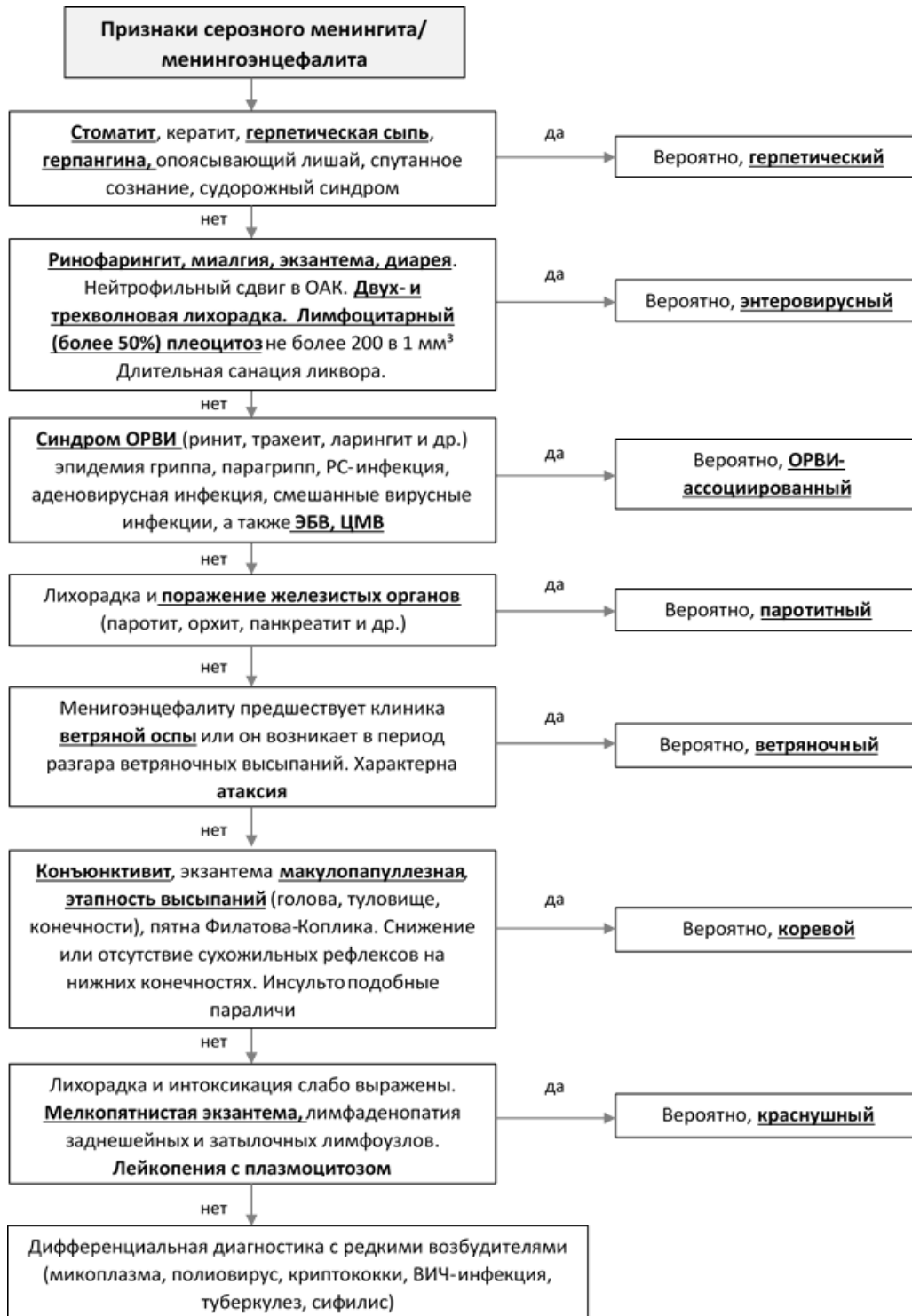


Рисунок 6. Алгоритм дифференциальной диагностики возбудителя серозного менингита/ менингоэнцефалита по основным клиническим признакам



СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рецензируемых ВАК ДНР:

1. Колесников А.Н., Киреев А.В., Поляхова Ю.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей: обзор литературы и собственные наблюдения. **Университетская клиника.** – 2021. - №3 (40). – С.135-143. *(Диссертант самостоятельно провел анализ литературы, оформил выводы исследования; с соавторами проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных).*
2. Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Особенности диагностики и интенсивной терапии тяжелого течения инфекционных поражений центральной нервной системы у детей. **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2022. - № 8 – С 223-237 (*Диссертант самостоятельно провел анализ литературы, оформил выводы исследования; с соавторами проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных).*
3. Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Клинический случай микст-инфекции центральной нервной системы стафилококковой и туберкулезной этиологии у двухлетнего ребенка **Педиатр.** -2022 г., №4.- С. *(Диссертант самостоятельно провел анализ литературы, оформил выводы исследования; с соавторами проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных).*

Публикации в других изданиях:

4. Поляхова Ю.Н. Описание клинического случая листериозного менингита на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19 у ребенка. **Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний.** - 2021.- №1(1) .- С.121-128.
5. Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Клинические и лабораторные характеристики мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) у детей, ассоциированного с COVID-19. **Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний.** - 2021.- №2(2) .- С.24-33.
6. Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Оценка лейкоцитарных индексов, показателей гемограммы и ликвора при инфекционных поражениях центральной нервной системы различной этиологии у детей. **Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний.** - 2022.-№1(3).- С.68-73.
7. Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Прогнозирование риска летального исхода среди детей с бактериальными поражениями центральной нервной системы. **Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний.** - 2022.-№ 2(5) С. 16-26.
8. Колесников А.Н., Коктышев И.Н. Поляхова Ю.Н. Поражение центральной нервной системы у детей на фоне тяжелого течения новой

коронавирусной инфекции. **Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний.** - 2022.-№ 3(6) С.

9. Игнатенко Г.А., Колесников А.Н., Москаленко С.В., Анастасов А.Г., Поляхова Ю.Н. и др. Анестезиология, реанимация и интенсивная терапия неотложных состояний у детей: учебное пособие / Г.А.Игнатенко, А.Н. Колесников, С.В. Москаленко, Ю.Н. Поляхова и др., издание 3-е, переработанное / (под редакцией проф. Г.А. Игнатенко): в 2 частях, часть 1. – Донецк: изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2021. – 256 с.

10. Колесников А.Н., Москаленко С.В., Анастасов А.Г., Осканова М.Ю., Поляхова Ю.Н. и др. Детская анестезиология и реаниматология, основы помощи при неотложных состояниях в неонатологии: учебное пособие / под ред. А.Н. Колесникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 576 с.

11. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Поляхова Ю.Н. и др. Наркоз: стресс, дистресс или адаптация (руководство для врачей). / под ред. Колесникова А.Н., Слепушкина В.Д./ Назрань: ООО «КЕП», 2022. – 632с.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГПИ – гематологический показатель интоксикации

ГЭБ – гематознцефалический барьер

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГ – индекс Гаркави

ИИР – индекс иммунореактивности

ИЛ – интерлейкин

ИО – индекс оксигенации

ЛИ – лейкоцитарный индекс

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МНО- международное нормализованное отношение

НЛИ – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПВ – протромбиновое время

ЦНС – центральная нервная система

ЯИЭ – ядерный индекс эндотоксикоза

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

Ig - иммуноглобулин

MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром у детей

pSOFA – pediatric Sequential Organ Failure Assessment (педиатрическая шкала оценки органной дисфункции)

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (РНК-вирус, возбудитель новой коронавирусной инфекции)